ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 78,4 mg laktozy (jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde (kapsułki).

Biała żelatynowa kapsułka o długości około 22 mm, z nadrukiem czarnym tuszem „TMC435 150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

OLYSIO w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi, jest wskazany w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (WZW C) u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.1).

Specyficzny wpływ na genotypy wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV), patrz punkty 4.4 i 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem OLYSIO powinno być rozpoczęte i monitorowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu przewlekłego WZW C.

Dawkowanie
Zalecana dawka produktu OLYSIO to jedna kapsułka 150 mg raz na dobę, przyjmowana z jedzeniem.

OLYSIO należy stosować w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w przewlekłym WZW C (patrz punkt 5.1). Rozważając zastosowanie skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV, należy przed rozpoczęciem leczenia zbadać pacjentów na obecność wirusa z polimorfizmem NS3 Q80K (patrz punkt 4.4).
Należy również zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO.

W tabeli 1 i 2 przedstawiono zalecane produkty lecznicze do skojarzonej terapii oraz czas trwania skojarzonej terapii OLYSIO.

Tabela 1: Zalecany czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO z sofosbuwirem i z rybawiryną lub bez rybawiryny u pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV

Grupa pacjentów	Czas trwania terapii
Pacjenci bez marskości wątroby	12 tygodni OLYSIO + sofosbuwir
Pacjenci z marskością wątroby[1]	24 tygodnie OLYSIO + sofosbuwir lub 12 tygodni OLYSIO + sofosbuwir + rybawiryna[2] 12 tygodni OLYSIO + sofosbuwir (bez rybawiryny) można rozważyć u pacjentów z małym ryzykiem klinicznej progresji choroby klinicznej i mających dalsze opcje wznowienia leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1)

[1] U pacjentów z genotypem 1a HCV z marskością, badanie na obecność polimorfizmu Q80K można wykonać przed rozpoczęciem leczenia produktem OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem (patrz punkt 4.4).

[2] Dobowa dawka rybawiryny zależy od masy ciała (< 75 kg = 1000 mg, a ≥ 75 kg = 1200 mg) i podawana jest doustnie w dwóch podzielonych dawkach z pokarmem; należy zapoznać się także z Charakterystyką Produktu Leczniczego rybawiryny.

Tabela 2: Zalecany czas trwania skojarzonej terapii produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną[1] u pacjentów z genotypem 1 lub 4 HCV

Grupa pacjentów	Czas trwania terapii
Wcześniej nieleczeni pacjenci oraz pacjenci z wcześniejszym nawrotem[2]	
z marskością wątroby lub bez marskości wątroby i bez jednoczesnego zakażenia HIV	24 tygodnie[3] Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 12 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
bez marskości wątroby z jednoczesnym zakażeniem HIV	
z marskością wątroby i z jednoczesnym zakażeniem HIV	48 tygodni[3] Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.
Pacjenci niereagujący wcześniej na leczenie (w tym z częściową odpowiedzią i całkowitym brakiem odpowiedzi)[2]	
z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, z jednoczesnym zakażeniem HIV lub bez takiego zakażenia	48 tygodni[3] Leczenie produktem OLYSIO należy rozpocząć w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i kontynuować przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 36 tygodni stosować peginterferon alfa i rybawirynę.

[1] Rozważając zastosowanie terapii skojarzonej produktem OLYSIO z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z genotypem 1a HCV należy wykonać badanie polimorfizmu NS3 Q80K przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.4).

[2] Po wcześniejszym leczeniu interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym) z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz punkt 5.1).

[3] Zalecany czas leczenia pod warunkiem, że pacjent nie spełnia kryteriów przerwania leczenia (patrz tabela 3).

W Tabeli 3 przedstawiono wytyczne dotyczące przerwania leczenia na podstawie miana RNA HCV w tygodniach 4., 12. i 24. dla pacjentów otrzymujących OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę.

Przerywanie leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia Produkt OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem

Brak wirusologicznych wytycznych dotyczących przerwania terapii skojarzonej produktem OLYSIO z sofosbuwirem.

Produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Jest mało prawdopodobne, by pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia osiągnęli trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR), dlatego zaleca się przerwanie leczenia u tych pacjentów. W Tabeli 3 przedstawiono progi wiremii RNA HCV, powyżej których należy przerwać leczenie (tj. wytyczne dotyczące przerywania leczenia).

Tabela 3: Wytyczne dotyczące przerwania leczenia u pacjentów otrzymujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną z niewystarczającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia

RNA HCV	Postępowanie
Tydzień leczenia 4: ≥ 25 j.m./ml	odstawić OLYSIO, peginterferon alfa i rybawirynę
Tydzień leczenia 12: ≥ 25 j.m./ml[1]	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę (leczenie produktem OLYSIO kończy się w tygodniu 12.)
Tydzień leczenia 24: ≥ 25 j.m./ml[1]	odstawić peginterferon alfa i rybawirynę

[1] Zaleca się powtórną ocenę RNA HCV w przypadku, gdy miano RNA HCV wynosi ≥ 25 j.m./ml po wcześniejszej niewykrywalności RNA HCV, by potwierdzić miana RNA HCV przed przerwaniem leczenia HCV.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktu OLYSIO
By zapobiegać niepowodzeniu leczenia, nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia produktem OLYSIO. Jeśli leczenie produktem OLYSIO zostanie przerwane z powodu działań niepożądanych lub niewystarczającej odpowiedzi wirusologicznej, nie należy wznawiać podawania produktu OLYSIO.

Dostosowanie dawki lub przerywanie stosowania produktów leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C
W razie wystąpienia działań niepożądanych, prawdopodobnie związanych z produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C, wymagających dostosowania dawki lub odstawienia produktów leczniczych, należy zapoznać się z zaleceniami w odpowiednich Charakterystykach Produktów Leczniczych.
Jeśli leczenie innymi produktami leczniczymi stosowanymi w skojarzeniu z produktem OLYSIO w leczeniu przewlekłego WZW C zostanie trwale przerwane z jakiejkolwiek przyczyny, należy przerwać również stosowanie produktu OLYSIO. Gdy rybawiryna jest stosowana w skojarzeniu z produktem OLYSIO i sofosbuwirem, i konieczne jest odstawienie rybawiryny, leczenie produktem OLYSIO z sofosbuwirem może być kontynuowane (patrz punkt 5.1).

Pominięcie dawki
Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło nie więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę produktu OLYSIO z pokarmem tak szybko, jak to możliwe, a następnie przyjąć kolejną dawkę według dotychczasowego schematu.

Jeśli od pominięcia dawki produktu OLYSIO upłynęło więcej niż 12 godzin licząc od zwykłej pory przyjmowania leku, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki produktu OLYSIO i kontynuować dawkowanie według dotychczasowego schematu.

Szczególne grupy pacjentów
Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są ograniczone. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów w wieku powyżej 75 lat. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki produktu OLYSIO u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. U osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek stwierdzano zwiększoną ekspozycję na symeprewir. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności

nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min) lub krańcową niewydolnością nerek, w tym pacjentów wymagających hemodializy. U pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja na lek może się zwiększyć, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania produktu OLYSIO tym pacjentom (patrz punkt 5.2).
Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z produktem OLYSIO odnośnie ich odpowiedniego zastosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie jest konieczna modyfikacja dawki produktu OLYSIO u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu OLYSIO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B lub C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Rasa
Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od rasy (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego OLYSIO u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych.

Jednoczesne zakażenie HCV i HIV-1 (ludzki wirus niedoboru odporności)
Nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania produktu OLYSIO u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 (patrz punkty 4.8, 5.1 i 5.2).

Produkt OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem: pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 należy leczyć przez taki sam okres jak pacjentów jedynie z zakażeniem HCV.

Produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HCV i HIV-1 należy leczyć przez taki sam okres jak pacjentów jedynie z zakażeniem HCV, z wyjątkiem pacjentów z jednoczesnym zakażeniem i marskością wątroby, którzy powinni być leczeni przez 36 tygodni peginterferonem alfa i rybawiryną po ukończeniu 12-tygodniowego leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną (całkowity czas leczenia - 48 tygodni).

Patrz punkty 4.4 i 4.5 w celu zapoznania się z odpowiednimi interakcjami leków przeciwretrowirusowych.

Sposób podawania
Produkt OLYSIO należy przyjmować doustnie raz na dobę z jedzeniem (patrz punkt 5.2).
Kapsułki należy połykać w całości.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Nie badano skuteczności produktu OLYSIO u pacjentów z genotypami 2, 3, 5 lub 6 HCV.
Dlatego nie należy stosować produktu OLYSIO u tych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Produktu OLYSIO nie wolno podawać w monoterapii i musi być zalecany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C.

Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych jednocześnie przed rozpoczęciem leczenia produktem OLYSIO. Ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące tych produktów leczniczych również mają zastosowanie do terapii skojarzonej produktem OLYSIO.

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania produktu OLYSIO u pacjentów powtórnie leczonych, którzy mieli niepowodzenie podczas leczenia z zastosowaniem inhibitora proteazy HCV NS3-4A (patrz punkty 5.1 i 5.3).

Niewyrównana czynność wątroby i niewydolność wątroby
Niewyrównaną czynność wątroby i niewydolność wątroby, w tym zgony, stwierdzano po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów stosujących produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną i w skojarzeniu z sofosbuwirem. Nie można wykluczyć potencjalnego ryzyka, chociaż związek przyczynowy jest trudny do określenia z powodu przyczyn zaawansowanej choroby wątroby.
Dlatego u pacjentów z wysokim ryzykiem dekompensacji czynności wątroby lub niewydolności wątroby, należy wykonywać testy czynnościowe wątroby przed oraz według wskazań klinicznych w trakcie terapii skojarzonej produktem OLYSIO.

Zaburzenia czynności wątroby
Nie zaleca się stosowania produktu OLYSIO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B lub C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Ciężka bradykardia i blok serca
Stwierdzano przypadki bradykardii, gdy produkt OLYSIO był stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem i jednocześnie z amiodaronem. Mechanizm nie jest znany.
Przypadki te mogły zagrażać życiu, dlatego amiodaron może być podawany u pacjentów stosujących skojarzoną terapię produktem OLYSIO z sofosbuwirem tylko wtedy, gdy inne alternatywne leczenie przeciwarytmiczne jest nietolerowane lub jest przeciwwskazane.
Jeśli rozważana jest potrzeba zastosowania amiodaronu, zaleca się dokładną obserwację pacjentów, gdy rozpoczyna się skojarzoną terapię produktem OLYSIO z sofosbuwirem. Pacjentów z wysokim ryzykiem bradyarytmii należy nieprzerwanie obserwować przez 48 godzin w odpowiednich warunkach klinicznych.
W związku z długim okresem półtrwania eliminacji amiodaronu, należy również wdrożyć odpowiedną obserwację pacjentów, którzy zakończyli przyjmowanie amiodaronu w ostatnich kilku miesiącach i zamierzają rozpocząć skojarzoną terapię produktem OLYSIO z sofosbuwirem.
Wszystkich pacjentów stosujących skojarzoną terapię produktem OLYSIO z sofosbuwirem jednocześnie z amiodaronem z lub bez innych leków zmniejszających rytm serca, należy poinformować o objawach bradykardii i bloku serca oraz zalecić natychmiastowe skontaktowanie się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów.

Badanie obecności polimorfizmu NS3 Q80K przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV
Produkt OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem
U pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV i z marskością wątroby, można rozważyć badanie obecności polimorfizmu NS3 Q80K przed rozpoczęciem stosowania produktu OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem (patrz punkt 5.1).
U pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV bez marskości wątroby, obecność polimorfizmu NS3 Q80K nie wpływała na skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem w zalecanej terapii trwającej 12-tygodni (patrz punkt 5.1).

Produkt OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną była znacząco mniejsza u pacjentów z genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K w porównaniu z pacjentami bez polimorfizmu Q80K (patrz punkt 5.1). Stanowczo zaleca się badanie obecności polimorfizmu Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV, rozważając terapię skojarzoną OLYSIO peginterferonem alfa i rybawiryną. Należy rozważyć alternatywne leczenie u pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem NS3 Q80K lub gdy badanie jest niedostępne.

Jednoczesne stosowanie z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi HCV
OLYSIO można podawać z innymi bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi tylko, jeśli na podstawie dostępnych danych korzyści przeważają nad ryzykiem. Nie ma danych uzasadniających jednoczesne stosowanie produktu OLYSIO i telaprewiru lub boceprewiru. Przypuszcza się, że może wystąpić oporność krzyżowa na te inhibitory proteazy HCV i nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania (patrz także punkt 4.5).

OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b
W badaniach klinicznych pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2b i rybawiryną uzyskali liczbowo mniejsze odsetki SVR12, jak również częściej występowały u nich przełomy i nawroty wirusologiczne niż u osób stosujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a i rybawiryną (patrz punkt 5.1).

Ciąża i antykoncepcja
Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko, jeśli korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję (patrz punkt 4.6).

Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące ciąży i antykoncepcji odnoszące się do jednocześnie stosowanych produktów leczniczych, dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO.

Rybawiryna może powodować wady rozwojowe i (lub) zgony narażonych płodów. Dlatego należy zachować wyjątkową ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów (patrz punkt 4.6).

Nadwrażliwość na światło
Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano reakcje nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o ryzyku reakcji nadwrażliwości i znaczeniu stosowania odpowiednich środków ochrony przed światłem słonecznym podczas leczenia produktem OLYSIO. Należy unikać nadmiernej ekspozycji na światło słoneczne i nie korzystać z solariów podczas leczenia produktem OLYSIO. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości, należy rozważyć odstawienie produktu OLYSIO i obserwować pacjentów do czasu ustąpienia objawów.

Wysypka
Podczas terapii skojarzonej produktem OLYSIO stwierdzano wysypkę (patrz punkt 4.8).
Należy obserwować pacjentów z łagodną lub umiarkowaną wysypką czy nie następuje pogorszenie, w tym wystąpienie objawów na błonach śluzowych i objawów ogólnoustrojowych. W razie ciężkiej wysypki należy odstawić produkt OLYSIO i inne jednocześnie stosowane produkty lecznicze przeciw WZW C, a pacjentów należy obserwować do czasu ustąpienia objawów.

Badania laboratoryjne podczas leczenia produktem OLYSIO, peginterferonem alfa i rybawiryną
Należy oznaczać miano RNA HCV w tygodniach 4 i 12 oraz jeśli jest to wskazane klinicznie (patrz również wytyczne dotyczące czasu trwania i przerywania leczenia; punkt 4.2). Zaleca się zastosowanie wrażliwego ilościowego testu RNA HCV do monitorowania miana RNA HCV podczas leczenia.
Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego peginterferonu alfa oraz rybawiryny, zawierającymi wymagania dotyczące badań laboratoryjnych przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie oraz po jego zakończeniu obejmujące hematologię, biochemię (w tym enzymy wątrobowe i bilirubina), oraz wymagania dotyczące testów ciążowych.

Interakcje z produktami leczniczymi
Nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie indukują lub hamują działanie cytochromu P450 3A (CYP3A4), gdyż może to prowadzić do odpowiednio znaczącego zmniejszenia lub zwiększenia ekspozycji na symeprewir.
Należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi interakcji lekowych zawartymi w punkcie 4.5.

Jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV)
W trakcie leczenia lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim i po takim leczeniu zgłaszano przypadki reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV), niekiedy prowadzące do zgonu. Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać u wszystkich pacjentów badanie przesiewowe na obecność HBV. Pacjenci ze współistniejącym zakażeniem HBV/HCV są zagrożeni reaktywacją HBV i dlatego należy ich monitorować oraz postępować zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

Pacjenci po przeszczepieniu narządów
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu OLYSIO z cyklosporyną, gdyż prowadzi to do znaczącego zwiększenia ekspozycji na symeprewir (patrz punkt 4.5).

Substancja pomocnicza produktu OLYSIO kapsułki
Produkt OLYSIO w postaci kapsułek zawiera laktozę jednowodną. Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lappa) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkty lecznicze wpływające na ekspozycję na symeprewir
Głównym enzymem wpływającym na biotransformację symeprewiru jest CYP3A4 (patrz punkt 5.2) i mogą wystąpić istotne kliniczne działania innych produktów leczniczych wynikające z wpływu na farmakokinetykę symeprewiru zależną od CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami CYP3A4 może prowadzić do istotnego zwiększenia w osoczu ekspozycji na symeprewir, podczas gdy jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z umiarkowanymi lub silnymi induktorami CYP3A4 może istotnie zmniejszać w osoczu ekspozycję na symeprewir i prowadzić do utraty skuteczności (patrz tabela 4). Dlatego, nie zaleca się jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z substancjami, które umiarkowanie lub silnie hamują lub indukują CYP3A4.
W wychwycie symeprewiru przez wątrobę uczestniczy OATP1B1/3. Inhibitory OATP1B1/3, takie jak eltrombopag lub gemfibrozil, mogą powodować zwiększenie stężenia symeprewiru w osoczu.

Produkty lecznicze, na które wpływa stosowanie symeprewiru
Symeprewir słabo hamuje aktywność CYP1A2 oraz aktywność jelitową CYP3A4, ale nie wpływa na aktywność wątrobowego CYP3A4. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami metabolizowanymi głównie przez CYP3A4 może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu (patrz tabela 4). Symeprewir nie wpływa w warunkach *in vivo* na CYP2C9, CYP2C19 lub CYP2D6.
Symeprewir hamuje białka transportujące: OATP1B1/3, P-gp i BCRP. Jednoczesne podawanie produktu OLYSIO z produktami leczniczymi transportowanymi przez OATP1B1/3, P-gp i BCRP może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu (patrz tabela 4).

Pacjenci leczeni antagonistami witaminy K
Ponieważ czynność wątroby może się zmienić w trakcie leczenia produktem OLYSIO, zaleca się ścisłe kontrolowanie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).

Tabela interakcji
Tabela 4 przedstawia zbadane i teoretyczne interakcje pomiędzy symeprewirem i wybranymi produktami leczniczymi (przedstawiono wskaźniki [średnie najmniejszych kwadratów] z 90% przedziałami ufności [90% CI], "↑" oznacza zwiększenie, "↓" oznacza zmniejszenie, "↔" oznacza brak zmiany). Badania interakcji przeprowadzono u zdrowych, dorosłych osób stosujących zalecaną dawkę 150 mg symeprewiru raz na dobę, chyba że podano inaczej.

Tabela 4: Interakcje z innymi produktami leczniczymi i zalecenia dotyczące dawkowania

Produkty lecznicze według grup terapeutycznych	Wpływ na stężenia Wskaźnik (średnia najmniejszych kwadratów; 90%CI)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
LEKI ANALEPTYCZNE		
Kofeina 150 mg	kofeina AUC 1,26 (1,21-1,32) ↑ kofeina C_{max} 1,12 (1,06-1,19) ↔ kofeina C_{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIWARYTMICZNE		
Digoksyna 0,25 mg	digoksyna AUC 1,39 (1,16-1,67) ↑ digoksyna C_{max} 1,31 (1,14-1,51) ↑ digoksyna C_{min} nie badano (hamowanie białka transportującego P-gp)	Należy kontrolować stężenie digoksyny i dostosowywać jej dawkę w celu uzyskania odpowiedniego działania klinicznego.
Amiodaron	Nie badano. Można oczekiwać nieznacznego zwiększenia stężeń amiodaronu, gdy jest podawany doustnie. (hamowanie jelitowego izoenzymu CYP3A4) Może wystąpić niewielkie zwiększenie stężeń symeprewiru z powodu hamowania CYP3A4 przez amiodaron.	*Schemat niezawierający sofosbuwiru:* Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwację kliniczną działania amiodaronu (np. EKG), gdy jest podawany doustnie. *Schemat zawierający sofosbuwir:* Stosować tylko, gdy nie ma alternatywnego leczenia. Zaleca się dokładną obserwację, gdy ten produkt leczniczy podaje się z produktem OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem (patrz punkt 4.4).
Dyzopiramid Flekainid Meksyletyna Propafenon Chinidyna	Nie badano. Można oczekiwać nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwarytmicznych, gdy są podawane doustnie. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Należy zachować ostrożność i zaleca się obserwację kliniczną działania tych leków przeciwarytmicznych (np. EKG), gdy są podawane doustnie.
LEKI PRZECIWZAKRZEPOWE		
Warfaryna i inni antagoniści witaminy K	warfaryna 10 mg: S-warfaryna AUC 1,04 (1,00-1,07) ↔ S-warfaryna C_{max} 1,00 (0,94-1,06) ↔ S-warfaryna C_{min} nie badano	Chociaż nie oczekuje się zmiany farmakokinetyki warfaryny, ale zaleca się ścisłe kontrolowanie wartości INR dla wszystkich antagonistów witaminy K. Powodem zalecenia są możliwe zmiany czynności wątroby w trakcie leczenia produktem OLYSIO.
LEKI PRZECIWPADACZKOWE		
Karbamazepina Okskarbazepina Fenobarbital Fenytoina	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silna indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z tymi lekami przeciwpadaczkowymi, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.

LEKI PRZECIWDEPRESYJNE		
Escytalopram 10 mg raz na dobę	escytalopram AUC 1,00 (0,97-1,03) ↔ escytalopram C_{max} 1,03 (0,99-1,07) ↔ escytalopram C_{min} 1,00 (0,95-1,05) ↔ symeprewir AUC 0,75 (0,68-0,83) ↓ symeprewir C_{max} 0,80 (0,71-0,89) ↓ symeprewir C_{min} 0,68 (0,59-0,79) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIWHISTAMINOWE		
Astemizol Terfenadyna	Nie badano. Astemizol i terfenadyna mogą powodować zaburzenia rytmu serca. Można spodziewać się nieznacznego zwiększenia stężeń tych leków przeciwhistaminowych. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z astemizolem lub terfenadyną.
LEKI PRZECIWZAKAŹNE		
Antybiotyki makrolidowe (podanie ogólnoustrojowe)		
Azytromycyna	Nie badano. Na podstawie szlaków eliminacji azytromycyny, nie oczekuje się interakcji między azytromycyną a symeprewirem.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Erytromycyna 500 mg trzy razy na dobę	erytromycyna AUC 1,90 (1,53-2,36) ↑ erytromycyna C_{max} 1,59 (1,23-2,05) ↑ erytromycyna C_{min} 3,08 (2,54-3,73) ↑ symeprewir AUC 7,47 (6,41-8,70) ↑ symeprewir C_{max} 4,53 (3,91-5,25) ↑ symeprewir C_{min} 12,74 (10,19-15,93) ↑ (hamowanie CYP3A4 i białka transportującego P-gp przez erytromycynę i symeprewir)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z erytromycyną podawaną ogólnoustrojowo.
Klarytromycyna Telitromycyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z klarytromycyną lub telitromycyną.
Leki przeciwgrzybicze (podanie ogólnoustrojowe)		
Itrakonazol Ketokonazol* Pozakonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo itrakonazolem, ketokonazolem lub pozakonazolem.
Flukonazol Worykonazol	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (łagodne do umiarkowanego hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z flukonazolem lub worykonazolem podawanym ogólnoustrojowo.
Leki przeciwgruźlicze		
Bedakilina	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Ryfampicyna[1] 600 mg raz na dobę	ryfampicyna AUC 1,00 (0,93-1,08) ↔ ryfampicyna C_{max} 0,92 (0,80-1,07) ↔ ryfampicyna C_{min} nie badano 25-dezacetylo-ryfampicyna AUC 1,24 (1,13-1,36) ↑ 25-dezacetylo-ryfampicyna C_{max} 1,08 (0,98-1,19) ↔ 25-dezacetylo-ryfampicyna C_{min} nie badano symeprewir AUC 0,52 (0,41-0,67) ↓ symeprewir C_{max} 1,31 (1,03-1,66) ↑ symeprewir C_{min} 0,08 (0,06-0,11) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfampicyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Ryfabutyna Ryfapentyna	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z ryfabutyną lub ryfapentyną, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
LEKI PRZECIWKASZLOWE		
Dekstrometorfan (DXM) 30 mg	DXM AUC 1,08 (0,87-1,35) ↑ DXM C_{max} 1,21 (0,93-1,57) ↑ DXM C_{min} nie badano dekstrorfan AUC 1,09 (1,03-1,15) ↔ dekstrorfan C_{max} 1,03 (0,93-1,15) ↔ dekstrorfan C_{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
ANTAGONIŚCI KANAŁU WAPNIOWEGO (podanie doustne)		
Amlodypina Beprydyl Diltiazem Felodypina Nikardypina Nifedypina Nizoldypina Werapamil	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń podawanych doustnie antagonistów kanałów wapniowych w osoczu. (hamowanie jelitowego CYP3A4 i hamowanie białka transportującego P-gp). Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu słabego hamowania CYP3A4 przez amlodypinę i umiarkowanego hamowania CYP3A4 przez diltiazem i werapamil.	Należy zachować ostrożność i zaleca się kliniczną obserwację pacjentów, gdy antagoniści kanałów wapniowych są podawani doustnie.
GLIKOKORTYKOSTEROIDY		
Deksametazon (podawany ogólnie)	Nie badano. Oczekuje się zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (umiarkowana indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z podawanym ogólnoustrojowo deksametazonem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Budezonid Flutykazon Metyloprednizolon Prednizon	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
PRODUKTY ŻOŁĄDKOWO-JELITOWE		
Leki zobojętniające kwas solny w żołądku		
Wodorotlenek glinu lub magnezu, węglan wapnia	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Antagoniści receptora H_2		
Cymetydyna Nizatydyna Ranitydyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Leki prokinetyczne		
Cyzapryd	Nie badano. Cyzapryd może powodować zaburzenia rytmu serca. Może dojść do zwiększonego stężenia cyzaprydu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyzaprydem.
Inhibitory pompy protonowej		
Omeprazol 40 mg	omeprazol AUC 1,21 (1,00-1,46) ↑ omeprazol C_{max} 1,14 (0,93-1,39) ↑ omeprazol C_{min} nie badano	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Dekslanzoprazol Ezomeprazol Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HCV		
Leki przeciwwirusowe		
Daklataswir 60 mg raz na dobę	daklataswir AUC 1,96 (1,84-2,10) ↑ daklataswir C_{max} 1,50 (1,39-1,62) ↑ daklataswir C_{min} 2,68 (2,42-2,98) ↑ symeprewir AUC 1,44 (1,32-1,56) ↑ symeprewir C_{max} 1,39 (1,27-1,52) ↑ symeprewir C_{min} 1,49 (1,33-1,67) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki daklataswiru lub produktu OLYSIO.
Ledypaswir[2] 90 mg raz na dobę	ledypaswir AUC 1,75 (1,56-1,96) ↑ ledypaswir C_{max} 1,64 (1,45-1,86) ↑ ledypaswir C_{min} 1,74 (1,55-1,97) ↑ symeprewir AUC 3,05 (2,43-3,84) ↑ symeprewir C_{max} 2,34 (1,95-2,81) ↑ symeprewir C_{min} 4,69 (3,40-6,47) ↑	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z produktami leczniczymi zawierającymi ledypaswir.
Sofosbuwir[3] 400 mg raz na dobę	sofosbuwir AUC 3,16 (2,25-4,44) ↑ sofosbuwir C_{max} 1,91 (1,26-2,90) ↑ sofosbuwir C_{min} nie badano GS-331007 AUC 1,09 (0,87-1,37) ↔ GS-331007 C_{max} 0,69 (0,52-0,93) ↓ GS-331007 C_{min} nie badano symeprewir AUC 0,94 (0,67-1,33) ↔ symeprewir C_{max} 0,96 (0,71-1,30) ↔ symeprewir C_{min} nie badano	Zwiększenie ekspozycji na sofosbuwir obserwowane w badaniu farmakokinetycznym nie jest istotne klinicznie.
PRODUKTY ZIOŁOWE		
Ziele ostropestu plamistego (*Silybum marianum*)	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z zielem ostropestu plamistego.
Ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*)	Nie badano. Oczekuje się istotnego zmniejszenia stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z zielem dziurawca zwyczajnego, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
LEKI PRZECIW WIRUSOWI HIV		
Leki przeciwretrowirusowe: antagoniści receptora CCR5		
Marawirok	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków, gdy produkt OLYSIO podawany jest jednocześnie z marawirokiem.

Leki przeciwretrowirusowe: inhibitory integrazy		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	raltegrawir AUC 1,08 (0,85-1,38) ↑ raltegrawir C_{max} 1,03 (0,78-1,36) ↔ raltegrawir C_{min} 1,14 (0,97-1,36) ↑ symeprewir AUC 0,89 (0,81-0,98) ↔ symeprewir C_{max} 0,93 (0,85-1,02) ↔ symeprewir C_{min} 0,86 (0,75-0,98) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Dolutegrawir	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwretrowirusowe: nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI)		
Efawirenz 600 mg raz na dobę	efawirenz AUC 0,90 (0,85-0,95) ↔ efawirenz C_{max} 0,97 (0,89-1,06) ↔ efawirenz C_{min} 0,87 (0,81-0,93) ↔ symeprewir AUC 0,29 (0,26-0,33) ↓ symeprewir C_{max} 0,49 (0,44-0,54) ↓ symeprewir C_{min} 0,09 (0,08-0,12) ↓ (indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z efawirenzem, gdyż może to prowadzić do utraty działania terapeutycznego produktu OLYSIO.
Rylpiwiryna 25 mg raz na dobę	rylpiwiryna AUC 1,12 (1,05-1,19) ↔ rylpiwiryna C_{max} 1,04 (0,95-1,13) ↔ rylpiwiryna C_{min} 1,25 (1,16-1,35) ↑ symeprewir AUC 1,06 (0,94-1,19) ↔ symeprewir C_{max} 1,10 (0,97-1,26) ↑ symeprewir C_{min} 0,96 (0,83-1,11) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NNRTI (Delawirdyna, Etrawiryna, Newirapina)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (indukcja CYP3A4 [etrawiryna lub newirapina] lub hamowanie [delawirdyna])	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z delawirdyną, etrawiryną lub newirapiną.
Leki przeciwretrowirusowe: nukleozydowe lub nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (N(t)RTI)		
Fumaran tenofowiru dyzoproksylu 300 mg raz na dobę	tenofowir AUC 1,18 (1,13-1,24) ↔ tenofowir C_{max} 1,19 (1,10-1,30) ↑ tenofowir C_{min} 1,24 (1,15-1,33) ↑ symeprewir AUC 0,86 (0,76-0,98) ↓ symeprewir C_{max} 0,85 (0,73-0,99) ↓ symeprewir C_{min} 0,93 (0,78-1,11) ↓	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Inne NRTI (Abakawir, Dydanozyna, Emtrycytabina, Lamiwudyna, Stawudyna, Zydowudyna)	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Leki przeciwretrowirusowe: inhibitory proteazy (PI)		
Darunawir/rytonawir[4] 800/100 mg raz na dobę	darunawir AUC 1,18 (1,11-1,25) ↑ darunawir C_{max} 1,04 (0,99-1,10) ↔ darunawir C_{min} 1,31 (1,13-1,52) ↑ rytonawir AUC 1,32 (1,25-1,40) ↑ rytonawir C_{max} 1,23 (1,14-1,32) ↑ rytonawir C_{min} 1,44 (1,30-1,61) ↑ symeprewir AUC 2,59 (2,15-3,11) ↑* symeprewir C_{max} 1,79 (1,55-2,06) ↑* symeprewir C_{min} 4,58 (3,54-5,92) ↑* * darunawir/rytonawir + 50 mg symeprewiru w porównaniu z 150 mg symeprewiru w monoterapii. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z darunawirem/rytonawirem.

Rytonawir[1] 100 mg dwa razy na dobę	symeprewir AUC 7,18 (5,63-9,15) ↑ symeprewir C_{max} 4,70 (3,84-5,76) ↑ symeprewir C_{min} 14,35 (10,29-20,01) ↑ (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z rytonawirem.
Inne wzmocnione rytonawirem i niewzmocnione inhibitory proteazy HIV (atazanawir, (fos)amprenawir, lopinawir, indynawir, nelfinawir, sakwinawir, typranawir)	Nie badano. Oczekuje się zmiany stężenia symeprewiru w osoczu. (hamowanie lub indukcja CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z jakimkolwiek inhibitorem proteazy HIV z rytonawirem lub bez rytonawiru.
Produkty lecznicze zawierające kobicystat	Nie badano. Oczekuje się istotnego zwiększenia stężenia symeprewiru w osoczu. (silne hamowanie CYP3A4)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z produktami leczniczymi zawierającymi kobicystat
INHIBITORY REDUKTAZY HMG Co-A		
Rozuwastatyna 10 mg	rozuwastatyna AUC 2,81 (2,34-3,37) ↑ rozuwastatyna C_{max} 3,17 (2,57-3,91) ↑ rozuwastatyna C_{min} nie badano (hamowanie białek transportujących OATP1B1/3, BCRP)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie rozuwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Pitawastatyna Prawastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężeń pitawastatyny i prawastatyny w osoczu. (hamowanie białka transportującego OATP1B1/3)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie pitawastatyny i prawastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy są one podawane jednocześnie z produktem OLYSIO.
Atorwastatyna 40 mg	atorwastatyna AUC 2,12 (1,72-2,62) ↑ atorwastatyna C_{max} 1,70 (1,42-2,04) ↑ atorwastatyna C_{min} nie badano 2-OH-atorwastatyna AUC 2,29 (2,08-2,52) ↑ 2-OH-atorwastatyna C_{max} 1,98 (1,70-2,31) ↑ 2-OH-atorwastatyna C_{min} nie badano (hamowanie białka transportującego OATP1B1/3 i (lub) CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się zwiększyć z powodu hamowania OATP1B1 przez atorwastatynę.	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie atorwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Symwastatyna 40 mg	symwastatyna AUC 1,51 (1,32-1,73) ↑ symwastatyna C_{max} 1,46 (1,17-1,82) ↑ symwastatyna C_{min} nie badano kwas symwastatyny AUC 1,88 (1,63-2,17) ↑ kwas symwastatyny C_{max} 3,03 (2,49-3,69) ↑ kwas symwastatyny C_{min} nie badano (hamowanie białka transportującego OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie symwastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta pod kątem bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.

Lowastatyna	Nie badano. Oczekuje się zwiększenia stężenia lowastatyny w osoczu. (hamowanie białka transportującego OATP1B1 i (lub) CYP3A4)	Należy ostrożnie dostosowywać dawkowanie lowastatyny i stosować najmniejszą wystarczającą dawkę i obserwować pacjenta w celu oceny bezpieczeństwa, gdy jest podawana jednocześnie z produktem OLYSIO.
Fluwastatyna	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
HORMONALNE LEKI ANTYKONCEPCYJNE		
Etynyloestradiol i noretyndron 0,035 mg raz na dobę i 1 mg raz na dobę	etynyloestradiol AUC 1,12 (1,05-1,20) ↔ etynyloestradiol C_{max} 1,18 (1,09-1,27) ↑ etynyloestradiol C_{min} 1,00 (0,89-1,13) ↔ noretyndron AUC 1,15 (1,08-1,22) ↔ noretyndron C_{max} 1,06 (0,99-1,14) ↔ noretyndron C_{min} 1,24 (1,13-1,35) ↑	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
LEKI IMMUNOSUPRESYJNE		
Cyklosporyna 100 mg zindywidualizowana dawka [5]	cyklosporyna AUC 1,19 (1,13-1,26) ↑ cyklosporyna C_{max} 1,16 (1,07-1,26) ↑ cyklosporyna C_{min} nie badano symeprewir AUC 5,68 (3,58-9,00)↑[6] symeprewir C_{max} 4,53 (3,05-6,74)↑[6] symeprewir C_{min} nie badano [6] (hamowanie OATP1B1/3, P-gp i CYP3A przez cyklosporynę)	Nie zaleca się skojarzonego podawania produktu leczniczego OLYSIO z cyklosporyną.
Takrolimus 2 mg zindywidualizowana dawka [5]	takrolimus AUC 0,83 (0,59-1,16) ↓ takrolimus C_{max} 0,76 (0,65-0,90) ↓ takrolimus C_{min} nie badano symeprewir AUC 1,90 (1,37-2,63)↑[7] symeprewir C_{max} 1,85 (1,40-2,46)↑[7] symeprewir C_{min} nie badano[7] (hamowanie OATP1B1 przez takrolimus)	Nie jest konieczna modyfikacja dawki żadnego z leków podczas jednoczesnego podawania produktu OLYSIO z takrolimusem. Zaleca się kontrolowanie stężenia takrolimusu we krwi.
Syrolimus	Nie badano. Stężenie syrolimusu może się nieznacznie zwiększyć lub zmniejszyć.	Zaleca się kontrolowanie stężenia syrolimusu we krwi.
OPIOIDOWE LEKI PRZECIWBÓLOWE		
Metadon[8] 30-150 mg raz na dobę, zindywidualizowana dawka	R(-) metadon AUC 0,99 (0,91-1,09) ↔ R(-) metadon C_{max} 1,03 (0,97-1,09) ↔ R(-) metadon C_{min} 1,02 (0,93-1,12) ↔	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.
Buprenorfina Nalokson	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

INHIBITORY FOSFODIESTERAZY TYPU 5		
Syldenafil Tadalafil Wardenafil	Nie badano. Oczekuje się nieznacznego zwiększenia stężeń inhibitorów PDE-5. (hamowanie jelitowego CYP3A4) Stężenie symeprewiru może się nieznacznie zwiększyć z powodu słabego hamowania OATP1B1 przez syldenafil.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki, gdy produkt OLYSIO jest jednocześnie podawany z dawkami syldenafilu, wardenafilu lub tadalafilu w leczeniu zaburzeń erekcji. Może być konieczne dostosowanie dawki inhibitora PDE-5, gdy produkt OLYSIO jest podawany jednocześnie z syldenafilem lub tadalafilem stosowanymi długotrwale w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego. Należy rozważyć rozpoczęcie od najmniejszej dawki inhibitora PDE-5 i zwiększać ją w razie potrzeby, prowadząc odpowiednią obserwację stanu klinicznego.
LEKI USPOKAJAJĄCE I PRZECIWLĘKOWE		
Midazolam *Doustnie*: 0,075 mg/kg mc. *Dożylnie*: 0,025 mg/kg mc.	*Doustnie:* midazolam AUC 1,45 (1,35-1,57) ↑ midazolam C_{max} 1,31 (1,19-1,45) ↑ midazolam C_{min} nie badano *Dożylnie:* midazolam AUC 1,10 (0,95-1,26) ↑ midazolam C_{max} 0,78 (0,52-1,17) ↓ midazolam C_{min} nie badano (słabe hamowanie jelitowego CYP3A4)	Stężenie midazolamu w osoczu nie zmieniało się, gdy był podawany dożylnie, gdyż symeprewir nie hamuje wątrobowego CYP3A4. Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO drogą doustną.
Triazolam (doustnie)	Nie badano. Spodziewane jest nieznaczne zwiększenie stężenia triazolamu. (hamowanie jelitowego CYP3A4)	Należy zachować ostrożność, gdy ten produkt leczniczy z wąskim indeksem terapeutycznym jest podawany jednocześnie z produktem OLYSIO doustnie.
LEKI PSYCHOSTYMULUJĄCE		
Metylofenidat	Nie badano. Nie oczekuje się klinicznie istotnych interakcji między lekami.	Nie jest konieczna modyfikacja dawki.

Kierunek strzałki (↑ = zwiększenie, ↓ = zmniejszenie, ↔ = bez zmian) dla każdego parametru farmakokinetycznego ustalono na podstawie 90% przedziału ufności średniej geometrycznej wskaźnika mieszczącego się w zakresie (↔), poniżej (↓) lub powyżej (↑) zakresu 0,80 - 1,25.

[1] To badanie interakcji wykonano dla symeprewiru w dawkach większych niż zalecane oceniając maksymalny wpływ na podawany jednocześnie lek. Zalecenia dotyczące dawkowania odnoszą się do zalecanej dawki symeprewiru wynoszącej 150 mg raz na dobę.

[2] Interakcję pomiędzy symeprewirem a produktem leczniczym oceniono w badaniu farmakokinetycznym fazy 2 u 20 pacjentów z zakażeniem HCV.

[3] Porównanie oparte na wcześniejszych danych. Interakcje między symeprewirem i produktem leczniczym oceniano w fazie badania dotyczącego farmakokinetyki w badaniu fazy 2 u 22 pacjentów z zakażeniem HCV.

[4] Dawka symeprewiru w tym badaniu interakcji wynosiła 50 mg w skojarzeniu z darunawirem i rytonawirem, w porównaniu z grupą otrzymującą w monoterapii 150 mg symeprewiru.

[5] Zindywidualizowana dawka, ustalona przez lekarza zgodnie z lokalną praktyką kliniczną.

[6] Porównanie na podstawie danych historycznych. Dane z badania fazy 2 u 9 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby.

[7] Porównanie na podstawie danych historycznych. Dane z badania fazy 2 u 11 pacjentów z zakażeniem HCV po przeszczepieniu wątroby.

[8] Tą interakcję pomiędzy symeprewirem i produktem leczniczym oceniano w badaniu farmakokinetyki u dorosłych uzależnionych od opioidów w stanie stabilnym otrzymujących terapię podtrzymującą metadonem.

* Ketokonazol: dalsza klasyfikacja ATC w toku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających i dobrze kontrolowanych badań symeprewiru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Produkt OLYSIO można stosować podczas ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem. Pacjentki w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Ponieważ produkt OLYSIO musi być podawany w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C, przeciwwskazania i ostrzeżenia odnoszące się do tych produktów leczniczych dotyczą również ich zastosowania w leczeniu skojarzonym produktem OLYSIO (patrz punkt 4.3).

U wszystkich gatunków zwierząt narażonych na działanie rybawiryny stwierdzano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne. Należy zachować szczególną ostrożność w celu uniknięcia ciąży u pacjentek oraz u partnerek pacjentów. Pacjentki w wieku rozrodczym i ich partnerzy, jak i pacjenci i ich partnerki, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia rybawiryną i po jego zakończeniu przez czas określony w Charakterystyce Produktu Leczniczego rybawiryny.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy symeprewir i (lub) metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Gdy był podawany karmiącym samicom szczurów, był wykrywany w osoczu osesków prawdopodobnie z powodu przenikania symeprewiru do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu OLYSIO biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu symeprewiru na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

OLYSIO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Skojarzona terapia produktem OLYSIO z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu przewlekłego WZW C może wpływać na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego tych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych w celu uzyskania informacji

dotyczących ich możliwego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru opiera się na danych od 580 pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy otrzymywali symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny (zbiorcze dane z badania klinicznego 2 fazy HPC2002 i badań klinicznych fazy 3 HPC3017 i HPC3018) oraz od 1486 pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy otrzymywali symeprewir (lub placebo) w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań klinicznych fazy 2 C205 i C206 oraz badań klinicznych fazy 3 C208, C216 i HPC3007).

Profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem genotypem 4 HCV oraz u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, którzy otrzymywali w skojarzeniu sofosbuwir lub peginterferon alfa i rybawirynę.

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem
Profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z marskością wątroby lub bez marskości wątroby jest oparty na zbiorczych danych z badania fazy 2 HPC2002 i badań fazy 3 HPC3017 i HPC3018, które obejmowały 472 pacjentów otrzymujących symeprewir z sofosbuwirem bez rybawiryny (155, 286 i 31 pacjentów otrzymywało leczenie przez odpowiednio 8, 12 lub 24 tygodnie) i 108 pacjentów otrzymujących symeprewir z sofosbuwirem i rybawiryną (54 pacjentów, z których każdy otrzymywał leczenie przez 12 lub 24 tygodnie).

Większość działań niepożądanych miało nasilenie stopnia 1. Działania niepożądane stopnia 2. lub 3. zgłoszono u odpowiednio 3,5% (n = 10) i 0,3% (n = 1) pacjentów otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir z sofosbuwirem; nie stwierdzono działań niepożądanych stopnia 4. U pacjentów otrzymujących przez 24 tygodnie symeprewir z sofosbuwirem nie stwierdzono działań niepożądanych stopnia 2. lub 3.; jeden pacjent (3,2%) miał działanie niepożądane stopnia 4. („zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi"). Nie zgłoszono ciężkich działań niepożądanych.

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość ≥ 5% po 12 lub 24 tygodniach leczenia) były: wysypka, świąd, zaparcia i nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.4).

Z powodu działań niepożądanych terapię przerwał jeden pacjent z grupy otrzymującej leczenie przez 12 tygodni (0,3%) i żaden z pacjentów z grupy otrzymującej leczenie przez 24 tygodnie.

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Profil bezpieczeństwa stosowania symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV, jest oparty na zbiorczych danych z badań fazy 2 i fazy 3 C205, C206, C208, C216 i HPC3007, które obejmowały 924 pacjentów otrzymujących symeprewir w dawce 150 mg raz na dobę przez 12 tygodni i 540 pacjentów, którzy otrzymywali placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W zbiorczych danych dotyczących bezpieczeństwa z badań fazy 3, większość działań niepożądanych zgłaszanych w czasie 12 tygodni leczenia symeprewirem było stopnia 1. do 2. Działania niepożądane stopnia 3. lub 4. zgłoszono u 3,1% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu do 0,5% pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną. Ciężkie działania niepożądane zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem (2 przypadki nadwrażliwości na światło wymagające hospitalizacji) i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Podczas pierwszych 12 tygodni terapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (częstość ≥ 5%) były: nudności, wysypka, świąd, duszność, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i reakcja nadwrażliwości na światło (patrz punkt 4.4).

Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu działań niepożądanych nastąpiło u 0,9% pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem lub z peginterferonem alfa i rybawiryną zgłaszane u dorosłych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV przedstawiono w tabeli 5. Działania niepożądane przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: *bardzo często* (≥ 1/10), *często* (≥ 1/100 do < 1/10), *niezbyt często* (≥ 1/1 000 do < 1/100), *rzadko* (≥ 1/10 000 do < 1/1 000) i *bardzo rzadko* (< 1/10 000).

Tabela 5: Działania niepożądane stwierdzone dla symeprewiru w skojarzeniu z sofosbuwirem lub dla symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną[1]

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości	**Symeprewir + sofosbuwir**		**Symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781**
	12 tygodni N = 286	**24 tygodnie N = 31**	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:			
bardzo często			duszność*
Zaburzenia żołądka i jelit:			
bardzo często			nudności
często	zaparcia	zaparcia	zaparcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:			
często	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi*	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi *	zwiększone stężenie bilirubiny we krwi *
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:			
bardzo często		wysypka*	wysypka*, świąd*
często	wysypka*, świąd*, nadwrażliwość na światło*	świąd*, nadwrażliwość na światło*	nadwrażliwość na światło*

[1] Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem: zbiorcze dane z badań HPC2002, HPC3017 i HPC3018 (12 tygodni) lub badania HPC2002 (24 tygodnie); symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007 (pierwsze 12 tygodni leczenia).
* więcej informacji patrz poniższy punkt.

Opis wybranych działań niepożądanych
Wysypka i świąd
Większość przypadków wysypki i świądu u pacjentów leczonych symeprewirem miało łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2).

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem: Wysypkę i świąd stwierdzano u odpowiednio 8,0% i 8,4% pacjentów otrzymujących leczenie przez 12 tygodni, w porównaniu z odpowiednio 12,9% i 3,2% pacjentów otrzymujących leczenie przez 24 tygodnie (wszystkie stopnie). Wysypkę stopnia 3. zgłoszono u jednego pacjenta (0,3%; grupa 12-tygodniowa), co spowodowało zakończenie leczenia; u żadnego z pacjentów nie wystąpiła wysypka stopnia 4. Żaden z pacjentów nie miał świądu stopnia 3. lub 4.; żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu świądu.

W badaniu HPC2002, wysypkę (zbiorczy termin) stwierdzono u 10,7% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir bez rybawiryny w porównaniu z 20,4% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir z rybawiryną.

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, wysypkę i świąd stwierdzano odpowiednio u 21,8% i 21,9% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 16,6% i 14,6% pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Wysypka lub świąd stopnia 3 wystąpiły u odpowiednio 0,5% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem. Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu wysypki lub

świądu wystąpiło u odpowiednio 0,8% i 0,1% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,3% i 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi
U pacjentów leczonych symeprewirem stwierdzano zwiększenie stężeń bilirubiny bezpośredniej i pośredniej, które w większości było niewielkie do umiarkownego. Zwiększenie stężeń bilirubiny zasadniczo nie było związane ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych i stężenia bilirubiny wracały do normy po zakończeniu leczenia.

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem: Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stwierdzano u 1,0% pacjentów otrzymujących leczenie przez 12 tygodni w porównaniu z 3,2% pacjentów otrzymujących leczenie przez 24 tygodnie (wszystkie stopnie). Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 2. stwierdzono u jednego pacjenta (0,3%) otrzymującego leczenie przez 12 tygodni. Nie było zdarzeń stopnia 3. Zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 4. stwierdzono u jednego pacjenta (3,2%) otrzymującego leczenie przez 24 tygodnie. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi.

W badaniu HPC2002, zwiększone stężenie bilirubiny stwierdzono u 0% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir bez rybawiryny w porównaniu z 9,3% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir z rybawiryną.

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stwierdzano u 7,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 2,8% pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). U odpowiednio 2% i 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem stwierdzono zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi stopnia 3. lub 4. (zbiorcze dane z badań fazy 3). Przerwanie stosowania symeprewiru z powodu zwiększenia stężenia bilirubiny we krwi było rzadkie (0,1%; n = 1).

Reakcje nadwrażliwości na światło
Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem: Reakcje nadwrażliwości na światło stwierdzano u 3,1% pacjentów otrzymujących leczenie przez 12 tygodni w porównaniu z 6,5% pacjentów otrzymujących leczenie przez 24 tygodnie (wszystkie stopnie). Większość reakcji nadwrażliwości na światło miała łagodne nasilenie (stopień 1); reakcje nadwrażliwości na światło stopnia 2. stwierdzono u dwóch pacjentów (0,7%) otrzymujących leczenie przez 12 tygodni. Nie zgłoszono reakcji nadwrażliwości na światło stopnia 3. lub 4. i żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu reakcji nadwrażliwości na światło.

W badaniu HPC2002, reakcje nadwrażliwości na światło (zbiorczy termin) stwierdzono u 7,1% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir bez rybawiryny w porównaniu z 5,6% pacjentów, którzy otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir i sofosbuwir z rybawiryną.

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: Podczas 12 tygodni leczenia symeprewirem, reakcje nadwrażliwości na światło stwierdzano u 4,7% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Większość reakcji nadwrażliwości na światło u pacjentów leczonych symeprewirem miała łagodne lub umiarkowane nasilenie (stopień 1 lub 2); u 0,3% pacjentów leczonych symeprewirem wystąpiły ciężkie reakcje prowadzące do hospitalizacji (patrz punkt 4.4).

Duszność
Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną: Podczas pierwszych 12 tygodni leczenia symeprewirem, duszność stwierdzano u 11,8% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 7,6% pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3). Stwierdzono tylko zdarzenia stopnia 1. i 2. i nie było zdarzeń prowadzących do odstawienia któregokolwiek z badanych leków. U pacjentów w wieku > 45 lat, duszność stwierdzano u 16,4% pacjentów leczonych symeprewirem w porównaniu do 9,1% pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie; zbiorczo faza 3).

Zaburzenia rytmu serca
Stwierdzano przypadki bradykardii, gdy produkt OLYSIO był stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem i jednocześnie z amiodaronem (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych
Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem
Stwierdzono związane z leczeniem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych aktywności amylazy i lipazy u pacjentów leczonych symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (tabela 6). Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy było przemijające, w większości łagodne lub umiarkowane i nie wiązało się z zapaleniem trzustki.

Tabela 6: Związane z leczeniem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych aktywności amylazy i lipazy, u pacjentów leczonych symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem przez 12 lub 24 tygodnie (12 tygodni: zbiorcze dane z badań HPC2002, HPC3017 i HPC3018; 24 tygodnie: badanie HPC2002)

Parametr laboratoryjny	**Zakres toksyczności WHO[1]**	**12 tygodni symeprewir + sofosbuwir N = 286 n (%)**	**24 tygodnie symeprewir + sofosbuwir N = 31 n (%)**
Badania biochemiczne			
Amylaza			
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x GGN	34 (11,9%)	8 (25,8%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 2,0 x GGN	15 (5,2%)	2 (6,5%)
stopień 3.	> 2,0 do ≤ 5,0 x GGN	13 (4,5%)	3 (9,7%)
Lipaza			
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x GGN	13 (4,5%)	1 (3,2%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 3,0 x GGN	22 (7,7%)	3 (9,7%)
stopień 3.	> 3,0 do ≤ 5,0 x GGN	1 (0,3%)	1 (3,2%)
stopień 4.	> 5,0 x GGN	1 (0,3%)	1 (3,2%)

[1] największe nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO
GGN = górna granica normy

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną
Nie było różnic w stężeniu hemoglobiny, liczbie neutrofilów i płytek krwi pomiędzy obiema grupami. Nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych związane z leczeniem, które stwierdzono częściej u pacjentów leczonych symeprewirem niż u pacjentów stosujących placebo, peginterferon alfa i rybawirynę, podano w tabeli 7.

Tabela 7: Związane z leczeniem nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych, które stwierdzono częściej u pacjentów otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (zbiorcze dane z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007; pierwsze 12 tygodni leczenia)

Parametr laboratoryjny	**Zakres toksyczności WHO[1]**	**symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781 n (%)**
Badania biochemiczne		
Fosfataza alkaliczna		
stopień 1.	≥ 1,25 do ≤ 2,50 x GGN	26 (3,3%)
stopień 2.	> 2,50 do ≤ 5,00 x GGN	1 (0,1%)
Hiperbilirubinemia		
stopień 1.	≥ 1,1 do ≤ 1,5 x GGN	208 (26,7%)
stopień 2.	> 1,5 do ≤ 2,5 x GGN	143 (18,3%)

stopień 3.	> 2,5 do ≤ 5,0 x GGN	32 (4,1%)
stopień 4.	> 5,0 x GGN	3 (0,4%)

[1] największe nasilenie toksyczności stopnia 1 do 4 wg WHO
GGN = górna granica normy

Inne szczególne grupy pacjentów
Pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1
Profil bezpieczeństwa symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną jest porównywalny u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 i bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Pacjenci rasy azjatyckiej
Profil bezpieczeństwa produktu OLYSIO w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną w badaniu fazy 3 przeprowadzonym u pacjentów rasy azjatyckiej w Chinach i Korei Południowej jest porównywalny do profilu u pacjentów rasy nieazjatyckiej w zbiorczej populacji badań globalnych fazy 3, z wyjątkiem większej częstości zdarzeń zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi (patrz tabela 8).

Tabela 8: Zdarzenia „zwiększonego stężenia bilirubiny we krwi" stwierdzane u pacjentów rasy azjatyckiej w badaniu fazy 3 HPC3005 w porównaniu ze zbiorczą populacją z badań fazy 3 C208, C216 i HPC3007, otrzymujących symeprewir lub placebo w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (pierwsze 12 tygodni leczenia)

Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi	**Badanie fazy 3 u pacjentów rasy azjatyckiej**		**Zbiorcza populacja badań fazy 3**	
	symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 152 n (%)	**placebo + peginterferon alfa + rybawiryna N = 152 n (%)**	**symeprewir + peginterferon alfa + rybawiryna N = 781 n (%)**	**placebo + peginterferon alfa + rybawiryna N = 397 n (%)**
Wszystkie stopnie	67 (44,1%)	28 (18,4%)	58 (7,4%)	11 (2,8%)
Stopień 3	10 (6,6%)	2 (1,3%)	16 (2,0%)	2 (0,5%)
Stopień 4	0 (0%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)
Przerwanie leczenia związane ze zdarzeniem	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)

Podczas podawania symeprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryną, zwiększenia stężeń bilirubiny bezpośredniej i pośredniej zwykle nie wiązały się ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz wątrobowych i wracały do normy po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby
Ekspozycja na symeprewir jest znacząco większa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Stwierdzono tendencję do częstszego występowania zwiększonego stężenia bilirubiny ze zwiększeniem ekspozycji na symeprewir w osoczu. Te zwiększone stężenia bilirubiny w osoczu nie wiązały się z żadnymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi wątroby. Jednakże, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano niewyrównaną czynność wątroby oraz niewydolność wątroby podczas skojarzonej terapii produktem OLYSIO (patrz punkt 4.4). Stwierdzono większą częstość występowania niedokrwistości u pacjentów z zaawansowanym włóknieniem wątroby otrzymujących symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Jest niewiele danych dotyczących przedawkowania symeprewiru u ludzi. Działania niepożądane, które wystąpiły u zdrowych dorosłych, którzy otrzymali pojedynczą dawkę do 600 mg lub otrzymywali dawki do 400 mg raz na dobę przez 5 dni, oraz u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV otrzymujących dawkę 200 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, były spójne z działaniami stwierdzanymi w trakcie badań klinicznych zalecanej dawki (patrz punkt 4.8).

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu OLYSIO. W razie przedawkowania produktu OLYSIO, zaleca się ogólne leczenie podtrzymujące i obserwację stanu klinicznego pacjenta.

Symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami, dlatego jest mało prawdopodobne, aby w znaczącym stopniu był usuwany za pomocą dializy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, leki działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AE14.

Mechanizm działania
Symeprewir jest specyficznym inhibitorem proteazy serynowej HCV NS3/4A, która jest enzymem kluczowym dla replikacji wirusa. W testach biochemicznych, symeprewir hamował aktywność proteolityczną rekombinantów proteaz HCV NS3/4A genotypów 1a i 1b, z medianami wartości K_i wynoszącymi odpowiednio 0,5 nM i 1,4 nM.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*
Mediany wartości EC_{50} i EC_{90} symeprewiru przeciw replikonom genotypu 1b HCV wynosiły odpowiednio 9,4 nM (7,05 ng/ml) i 19 nM (14,25 ng/ml). Replikony chimeryczne mające sekwencje NS3 pochodzące od nieleczonych wcześniej inhibitorami proteazy HCV pacjentów z genotypami 1a i 1b wykazywały średnie zmiany (FC) wartości EC_{50} symeprewiru wynoszące odpowiednio 1,4 (N = 78) i 0,4 (N = 59) w porównaniu do wzorcowych replikonów genotypu 1b. Izolaty genotypów 1a i 1b z początkowym polimorfizmem Q80K skutkowały średnimi FC EC_{50} symeprewiru wynoszącymi odpowiednio 11 (N = 33) i 8,4 (N = 2). Mediany wartości FC dla symeprewiru przeciw początkowym badanym izolatom genotypów 2 i 3 wynosiły odpowiednio 25 (N = 4) i 1014 (N = 2). Mediany wartości FC dla symeprewiru przeciw początkowym badanym izolatom genotypów 4a, 4d i 4 innych rodzajów wynosiły odpowiednio 0,5 (N = 38); 0,4 (N = 24) i 0,8 (N = 29). Obecność 50% ludzkiego osocza zmniejszała aktywność symeprewiru na replikony o 2,4 razy. W warunkach *in vitro* skojarzenie symeprewiru z interferonem, rybawiryną, inhibitorami NS5A lub NS5B powodowało działania addytywne lub synergistyczne.

Działanie przeciwwirusowe *in vivo*
W tabeli 9 przedstawiono dane krótkoterminowe monoterapii symeprewirem z badań C201 (genotyp 1) i C202 (genotyp 2, 3, 4, 5 i 6) u pacjentów otrzymujących dawkę 200 mg symeprewiru raz na dobę przez 7 dni.

Tabela 9: Działanie przeciwwirusowe symeprewiru w dawce 200 mg w monoterapii (badania C201 i C202)

Genotyp	Średnia zmiana (SE) RNA HCV w dniu 7./8. (log_{10} j.m./ml)
Genotyp 1 (N = 9)	-4,18 (0,158)
Genotyp 2 (N = 6)	-2,73 (0,71)

Genotyp 3 (N = 8)	-0,04 (0,23)
Genotyp 4 (N = 8)	-3,52 (0,43)
Genotyp 5 (N = 7)	-2,19 (0,39)
Genotyp 6 (N = 8)	-4,35 (0,29)

Oporność

Oporność w hodowlach komórkowych

Oporność na symeprewir określono w komórkach zawierających replikony HCV genotypu 1a i 1b. 96% replikonów genotypu 1 wyselekcjonowanych przez symeprewir miało jedno lub wiele podstawień aminokwasów w proteazie NS3 w pozycjach 43, 80, 155, 156 i (lub) 168, a podstawienie NS3 w pozycji D168 występowało najczęściej (78%). Ponadto oporność na symeprewir oceniano w testach replikonów HCV genotypu 1a i 1b z zastosowaniem mutacji celowanych oraz replikonów chimerycznych z sekwencjami NS3 pochodzącymi od klinicznych izolatów.
Podstawienia aminokwasów w NS3 pozycjach 43, 80, 122, 155, 156 i 168 zmniejszyły w warunkach *in vitro* aktywność symeprewiru. Podstawienia, takie jak D168V lub A i R155K, wiązały się zwykle ze znacznym zmniejszeniem wrażliwości na symeprewir w warunkach *in vitro* (FC w EC_{50} > 50), podczas gdy inne podstawienia, takie jak Q80K lub R, S122R i D168E, wykazywały w warunkach *in vitro* małą oporność (FC w EC_{50} od 2 do 50). Inne podstawienia, takie jak Q80G lub L, S122G, N lub T, nie zmniejszały aktywności symeprewiru (FC w $EC_{50} \leq 2$). Podstawienia aminokwasów w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 NS3 wiązały się w warunkach *in vitro* z małą opornością na symeprewir, gdy występowały same oraz zmniejszoną aktywnością symeprewiru o więcej niż 50-razy, gdy występowały w skojarzeniu.

Oporność w badaniach klinicznych

W zbiorczej analizie dotyczącej pacjentów leczonych symeprewirem w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną, którzy nie osiągnęli SVR w fazach 2 i 3 kontrolowanych badań klinicznych (badania C205, C206, C208, C216, HPC3007), pojawienie się podstawień aminokwasów w pozycjach 80, 122, 155 i (lub) 168 NS3 stwierdzono u 180 z 197 (91%) pacjentów. Podstawienia D168V i R155K, same lub w skojarzeniu z innymi mutacjami w tych pozycjach występowały najczęściej (tabela 10). Większość tych podstawień wykazywało zmniejszenie aktywności symeprewiru przeciw wirusowi HCV w testach replikonów w hodowlach komórkowych.

U pacjentów, którzy nie uzyskali SVR stwierdzano specyficzne wzorce podstawień aminokwasów dla podtypu genotypu 1 HCV związane z leczeniem symeprewirem. Pacjenci z genotypem 1a HCV mieli głównie samo podstawienie R155K lub w skojarzeniu z podstawieniami aminokwasów NS3 w pozycjach 80, 122 i (lub) 168, podczas gdy pacjenci z genotypem 1b HCV mieli najczęściej podstawienie D168V (tabela 10). U pacjentów z genotypem 1a HCV z początkowym podstawieniem aminokwasów Q80K podczas niepowodzenia leczenia stwierdzano częściej podstawienie R155K.

Tabela 10: Związane z leczeniem podstawienia aminokwasów w zbiorczych danych z badań fazy 2 i 3: pacjenci, którzy nie osiągnęli SVR podczas stosowaniu symeprewiru w dawce 150 mg w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Występujące podstawienia aminokwasów w NS3	**Wszystkie genotypy HCV N = 197 % (n)**	**Genotyp 1a[1] N = 116 % (n)**	**Genotyp 1b N = 81 % (n)**
Każde podstawienie w NS3 w pozycji 43, 80, 122, 155, 156 lub 168[2]	91,4% (180)	94,8% (110)	86,4% (70)
D168E	15,7% (31)	14,7% (17)	17,3% (14)
D168V	31,0% (61)	10,3% (12)	60,5% (49)
Q80R[3]	7,6% (15)	4,3% (5)	12,3% (10)
R155K	45,2% (89)	76,7% (89)	0% (0)
Q80X+D168X[4]	8,1% (16)	4,3% (5)	13,6% (11)
R155X+ D168X[4]	9,1% (18)	12,9% (15)	3,7% (3)

Q80K[3], S122A/G/I/T[3], S122R, R155Q[3], D168A, D168F[3], D168H, D168T, I170T[5]	Mniej niż 10%	Mniej niż 10%	Mniej niż 10%

[1] Może obejmować kilku pacjentów z genotypem nie-1a/1b HCV.
[2] Same lub w skojarzeniu z innymi podstawieniami (w tym złożone).
[3] Substytucje stwierdzane tylko w skojarzeniu z innymi podstawieniami w co najmniej jednej z pozycji NS3 80, 122, 155 i (lub) 168.
[4] Pacjenci z tymi skojarzeniami zostali również włączeni w innych wierszach opisujących indywidualne podstawienia. X odpowiada wielu aminokwasom. Inne podwójne lub potrójne mutacje stwierdzano z mniejszymi częstościami.
[5] U dwóch pacjentów wystąpiła pojedyncza substytucja I170T.

Uwaga: podstawień NS3 w pozycji 43 i 156 związanych ze zmniejszeniem aktywności symeprewiru *in vitro* nie stwierdzano podczas niepowodzenia leczenia.

W badaniu HPC3011 u pacjentów zakażonych genotypem 4 HCV, 28 z 32 (88%) pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR, miało podstawienia aminokwasów NS3 w pozycjach 80, 122, 155, 156 i (lub) 168 (głównie podstawienia w pozycji 168; 24 z 32 [75%] pacjentów), podobnie do podstawień aminokwasów stwierdzanych u pacjentów zakażonych genotypem 1.

Większość pacjentów z genotypem 1 HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (z rybawiryną lub bez rybawiryny) przez 12 lub 24 tygodnie, którzy nie osiągnęli SVR z powodów wirusologicznych i z dostępnością danych sekwencjonowania miało podstawienia aminokwasów NS3 w pozycji 168 i (lub) R155K: 5 z 6 pacjentów w badaniu HPC2002, 1 z 3 pacjentów w badaniu HPC3017 i 11 z 13 pacjentów w badaniu HPC3018. Podstawienia aminokwasów w NS3 były podobne do obserwowanych u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR po terapii symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną. Nie stwierdzono podstawień aminokwasów NS5B związanych z opornością na sofosbuwir u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR po terapii symeprewirem w skojarzeniu z sofosbuwirem (z rybawiryną lub bez rybawiryny) trwającej 12 lub 24 tygodnie.

Utrzymywanie się podstawień związanych z opornością
Utrzymywanie się związanych z opornością na symeprewir podstawień aminokwasów w NS3 oceniano po niepowodzeniu leczenia.

W zbiorczej analizie danych pochodzących od pacjentów otrzymujących dawkę 150 mg symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną uczestniczących w kontrolowanych badaniach klinicznych fazy 2 i 3, związane z leczeniem oporne na symeprewir warianty nie były wykrywane u 90 ze 180 pacjentów (50%) na końcu badań po średnim okresie obserwacji 28 tygodni (zakres 0-70 tygodni). U 32 z 48 pacjentów (67%) z pojedynczą mutacją D168V i u 34 z 66 (52%) pacjentów z pojedynczą mutacją R155K, nie wykrywano tych wariantów na końcu badań.

Dane z trwającego, długoterminowego badania obserwacyjnego (badanie HPC3002) u pacjentów, którzy nie osiągnęli SVR podczas stosowania schematu opartego na symeprewirze we wcześniejszym badaniu fazy 2 wykazały, że u 70% (16/23) pacjentów nie były już wykrywane mutacje po okresie obserwacji trwającym średnio 88 tygodni (zakres 47-147 tygodni).

Nie jest znany długoterminowy wpływ kliniczny występowania lub utrzymywania się podstawień związanych z opornością na symeprewir.

Wpływ polimorfizmu HCV w punkcie początkowym na odpowiedź na leczenie
Dokonano analiz związku pomiędzy naturalnie występującymi podstawieniami aminokwasów w NS3/4A (polimorfizm) w punkcie początkowym a wynikami leczenia.

Początkowy polimorfizm NS3 w pozycjach 43, 80, 122, 155, 156 i (lub) 168, związany ze zmniejszeniem aktywności symeprewiru *in vitro,* zwykle występował niezbyt często (1,3%) u pacjentów z zakażeniami genotypem 1 HCV (n = 2007; zbiorczo badania fazy 2 i 3z zastosowaniem symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną), z wyjątkiem podstawienia Q80K u pacjentów z genotypem 1a HCV, którą stwierdzano u 30% pacjentów z genotypem 1a HCV oraz

u 0,5% pacjentów z genotypem 1b HCV. W Europie, całkowita częstość występowania była mniejsza, 19% (73/377) u pacjentów z genotypem 1a HCV i 0,3% (3/877) z genotypem 1b.

U pacjentów z zakażeniem genotypem 4 nie stwierdzono polimorfizmu Q80K.

Obecność Q80K w punkcie początkowym wiązała się z mniejszymi odsetkami SVR u pacjentów z genotypem 1a HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną (tabele 19, 21, 22).

Oporność krzyżowa
Niektóre związane z leczeniem podstawienia aminokwasów NS3 wykryte u pacjentów leczonych symeprewirem, którzy nie osiągnęli SVR w badaniach klinicznych (np. R155K) okazały się zmniejszać aktywność przeciw HCV telaprewiru, boceprewiru i innych NS3/4A inhibitorów proteazy. Nie ustalono wpływu wcześniejszej ekspozycji na symeprewir u pacjentów nieosiągających SVR na skuteczność późniejszych schematów leczenia opierających się na inhibitorach proteazy HCV NS3/4A. Brak danych klinicznych dotyczących skuteczności symeprewiru u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na inhibitory proteazy NS3/4A: telaprewir lub boceprewir.

Nie oczekuje się oporności krzyżowej pomiędzy bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi z różnymi mechanizmami działania. Badane oporne na symeprewir warianty pozostawały wrażliwe na nukleozydowe i nienukleozydowe inhibitory polimerazy HCV oraz inhibitory NS5A. Warianty posiadające podstawienia aminokwasów miały zmniejszoną wrażliwość na inhibitory NS5A (L31F/V, Y93C/H), nukleozydowe inhibitory polimerazy (S282T) i nienukleozydowe inhibitory polimerazy (C316N, M414I/L, P495A) i pozostawały wrażliwe na symeprewir *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Trwała odpowiedź wirusologiczna SVR była pierwszorzędowym punktem końcowym we wszystkich badaniach i definiowano ją jako RNA HCV poniżej dolnej granicy oznaczalności (ang. *lower limit of quantification*, LLOQ), wykrywalną lub niewykrywalną 12 tygodni (SVR12) lub 24 tygodnie (SVR24) po planowym zakończeniu terapii (badania C206, C208, C212, C216, HPC2002, HPC3007 i HPC3011) lub po rzeczywistym zakończeniu terapii (badania HPC2014, HPC3017, HPC3018 i HPC3021) (LLOQ 25 j.m./ml i granica wykrywalności 15 j.m./ml, z wyjątkiem badań HPC2014 i HPC3021, w których LLOQ i granica wykrywalności wynosiły 15 j.m./ml).

Pacjenci mieli wyrównaną czynność wątroby (w tym marskość), RNA HCV co najmniej 10 000 j.m./ml, i histopatologię wątroby spójną z CHC (jeśli dostępna).

Symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem
Skuteczność symeprewiru (150 mg raz na dobę) jako części schematu bez interferonu (sofosbuwir, 400 mg raz na dobę) oceniano u wcześniej nieleczonych lub wcześniej leczonych (po wcześniejszej terapii z zastosowaniem interferonu) pacjentów z zakażeniem genotypem 1 lub 4 HCV (tabela 11).

Tabela 11: Badania przeprowadzone z zastosowaniem symeprewiru + sofosbuwiru: populacja i podsumowanie projektów

Badanie[1]	**Populacja**	**Liczba włączonych pacjentów**	**Podsumowanie projektu**
HPC3017 (OPTIMIST-1; faza 3)	Genotyp 1, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni[2], bez marskości wątroby	310	8 lub 12 tygodni SMV + sofosbuwir
HPC3018 (OPTIMIST-2; faza 3)	Genotyp 1, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni [2], z wyrównaną czynnością wątroby w marskości	103	12 tygodni SMV + sofosbuwir
HPC2002 (COSMOS; faza 2)	Genotyp 1, wcześniej nieleczeni lub z całkowitym brakiem odpowiedzi[3], z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	167	12 lub 24 tygodni SMV + sofosbuwir, z rybawiryną lub bez rybawiryny[4]

HPC2014 (OSIRIS; faza 2)	Genotyp 4, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni [2], z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	63	Pacjenci bez marskości: 8 lub 12 tygodni SMV + sofosbuwir; pacjenci z marskością wątroby: 12 tygodni SMV + sofosbuwir
HPC3021 (PLUTO; faza 3)	Genotyp 4, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni [2], z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	40	12 tygodni SMV + sofosbuwir

SMV = symeprewir.

[1] Otwarte, randomizowane, z wyjątkiem badań HPC3018 i HPC3021, które były badaniami jednoramiennymi, i badania HPC2014, które było częściowo randomizowane.

[2] W tym pacjenci z nawrotem, częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny.

[3] Na wcześniejsze leczenie peginterferonem alfa i rybawiryną.

[4] Dawkowanie rybawiryny dwa razy na dobę, zależne od masy ciała, zgodnie z ChPL rybawiryny.

Skuteczność u pacjentów z genotypem 1 HCV

Badania OPTIMIST-1 i OPTIMIST-2

W badaniach HPC3017 (OPTIMIST-1) i HPC3018 (OPTIMIST-2), pacjenci otrzymywali symeprewir + sofosbuwir przez 8 tygodni (tylko HPC3017) lub 12 tygodni (HPC3017 i HPC3018) (patrz tabela 11). Do badania HPC3017 włączono pacjentów bez marskości wątroby; do badania HPC3018 włączono pacjentów z marskością wątroby (tabela 12).

Tabela 12: Dane demograficzne i początkowa charakterystyka (badania HPC3017 i HPC3018)

	HPC3017 N = 310	**HPC3018 N = 103**
Wiek (lata)		
mediana (zakres)	56 (19-70)	58 (29-69)
% powyżej 65 lat	6%	6%
Płeć męska	55%	81%
Rasa		
Biała	80%	81%
Czarna/afroamerykanie	18%	19%
Pochodzenie latynoskie	16%	16%
BMI ≥ 30 kg/m^2	34%	40%
Mediana początkowego miana RNA HCV (log_{10} j.m./ml)	6,8	6,8
Obecność marskości watroby		
bez marskości wątroby	100%	0%
z marskością wątroby	0%	100%
Wcześniejsze leczenie		
wcześniej nieleczeni	70%	49%
wcześniej leczeni [1]	30%	51%
genotyp *IL28B*		
CC	27%	28%
nie-CC	73%	72%
Genotyp/podtyp HCV i początkowa obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV		
genotyp 1a HCV	75%	70%
z Q80K	41%	47%
genotyp 1b HCV	25%	30%

[1] W tym pacjenci z nawrotem, częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny, i pacjenci nietolerujacy interferonu.

Całkowity odsetek SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby, którzy otrzymywali symeprewir + sofosbuwir przez 8 tygodni wyniósł 83% (128/155); wszyscy pacjenci, którzy nie osiągnęli SVR12 mieli nawrót wirusologiczny (17%; 27/155). W tabeli 13 przedstawiono odsetki odpowiedzi u pacjentów z marskością wątroby lub bez marskości wątroby, którzy otrzymywali symeprewir + sofosbuwir przez 12 tygodni.

Tabela 13: Wyniki leczenia pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir + sofosbuwir (badania HPC3017 i HPC3018)

Wynik leczenia	Pacjenci bez marskości wątroby N = 155 % (n/N)	Pacjenci z marskością wątroby N = 103 % (n/N)
SVR12	97% (150/155)[1]	83% (86/103)[1]
Wyniki u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie w trakcie leczenia[2]	0% (0/155)	3% (3/103)
Nawrót wirusologiczny[3]	3% (4/154)	13% (13/99)
Odsetki SVR12 dla wybranych podgrup		
Wcześniejsze leczenie		
wcześniej nieleczeni	97% (112/115)	88% (44/50)
wcześniej leczeni[4]	95% (38/40)	79% (42/53)
Genotyp/podtyp HCV i początkowa obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV		
genotyp 1a	97% (112/116)	83% (60/72)
z Q80K	96% (44/46)	74% (25/34)
bez Q80K	97% (68/70)	92% (35/38)
genotyp 1b	97% (38/39)	84% (26/31)

[1] Wynik lepszy niż wcześniejsza kontrola (wcześniejsze odsetki SVR zatwierdzonych terapii złożonych z bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych z peginterferonem alfa i rybawiryną).

[2] Z 3 pacjentów z niepowodzeniem w trakcie leczenia, u 2 pacjentów wystąpił przełom wirusologiczny, a jeden pacjent przerwał wcześniej leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego.

[3] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne (lub niepotwierdzone wykrywalne) RNA HCV podczas EOT.

[4] W tym pacjenci z nawrotem, częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie interferonem (pegylowanym lub niepegylowanym), z rybawiryną lub bez rybawiryny.

Badanie COSMOS

W badaniu HPC2002 (COSMOS), pacjenci z całkowitym brakiem odpowiedzi, z włóknieniem wątroby stopnia F0-F2 w skali METAVIR, lub pacjenci wcześniej nieleczeni lub wcześniej zupełnie niereagujący na leczenie z włóknieniem wątroby stopnia F3-F4 w skali METAVIR i wyrównaną czynnością wątroby otrzymywali przez 12 lub 24 tygodnie symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny (patrz tabela 11). U 167 pacjentów włączonych do badania mediana wieku wynosiła 57 lat (zakres: 27 do 70 lat; 5% powyżej 65 lat); 64% było mężczyzn; 81% było rasy białej, 19% rasy czarnej lub afroamerykanów, 21% pochodzenia latynoskiego; 37% miało BMI $\geq$ 30 kg/m^2 pc.; mediana początkowej wiremii RNA HCV wynosiła 6,7 $\log_{10}$ j.m./ml; 75% nie miało marskości wątroby (włóknienie wątroby stopnia F0-3 w skali METAVIR), a 25% miało marskość wątroby (włóknienie wątroby stopnia F4 w skali METAVIR); 78% miało genotyp 1a HCV, z czego 45% miało polimorfizm Q80K w punkcie początkowym, a 22% genotyp 1b HCV; u 86% wykazano obecność alleli *IL28B* nie-CC (CT lub TT). 76% pacjentów nie reagowało na wcześniejszą terapię peginterferonem alfa i rybawiryną, a 24% nie było wcześniej leczonych.

W tabeli 14 przedstawiono odsetki odpowiedzi u pacjentów bez marskości wątroby (włóknienie stopnia F0-3 w skali METAVIR) otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir w skojarzeniu z sofosbuwirem z rybawiryną lub bez rybawiryny; wydłużenie terapii do 24 tygodni nie zwiększyło odsetka odpowiedzi w porównaniu z terapią 12-tygodniową. Zastosowanie rybawiryny i status wcześniejszego leczenia (pacjenci wcześniej nieleczeni i z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi) nie miały wpływu na wynik. Całkowity odsetek SVR12 był podobny u pacjentów otrzymujących symeprewir + sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny. W tabeli 15 przedstawiono odsetki odpowiedzi u pacjentów z marskością wątroby (włóknienie stopnia F4 w skali METAVIR) otrzymujących symeprewir + sofosbuwir przez 12 lub 24 tygodnie.

Tabela 14: Wyniki leczenia u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV bez marskości wątroby, otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir + sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (badanie HPC2002)

Wynik leczenia	symeprewir + sofosbuwir N = 21 % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna N = 43 % (n/N)
SVR12	95% (20/21)	95% (41/43)
Wynik u pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie w trakcie leczenia	0% (0/21)	0% (0/43)
Nawrót wirusologiczny[1]	5% (1/21)	5%(2/43)

[1] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne RNA HCV podczas EOT oraz co najmniej jedna ocena RNA HCV podczas okresu obserwacji.

Tabela 15: Wyniki leczenia u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV z marskością watroby, otrzymujących przez 12 lub 24 tygodnie symeprewir + sofosbuwir z rybawiryną lub bez rybawiryny (badanie HPC2002)

Wynik leczenia	12 tygodni		24 tygodnie	
	symeprewir + sofosbuwir N = 7 % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna N = 11 % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir N = 10 % (n/N)	symeprewir + sofosbuwir + rybawiryna N = 13 % (n/N)
SVR12	86% (6/7)	91% (10/11)	100% (10/10)	92% (12/13)
Wynik u pacjentów bez SVR12				
Niepowodzenie w trakcie leczenia[1]	0% (0/7)	0% (0/11)	0% (0/10)	8% (1/13)
Nawrót wirusologiczny[2]	14% (1/7)	9% (1/11)	0% (0/10)	0% (0/12)

[1] Jeden pacjent z niepowodzeniem w trakcie leczenia przerwał je z powodu zdarzenia niepożądanego.

[2] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono z u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne RNA HCV podczas EOT oraz co najmniej jedna ocena RNA HCV podczas okresu obserwacji.

Skuteczność u dorosłych pacjentów z genotypem 4 HCV

W badaniu HPC2014 (OSIRIS), pacjenci otrzymywali symeprewir + sofosbuwir przez 8 tygodni (pacjenci bez marskości wątroby) lub przez 12 tygodni (pacjenci z marskością wątroby lub bez marskości wątroby) (patrz tabela 11). U 63 włączonych do badania pacjentów mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 24 do 68 lat; 2% powyżej 65 lat); 54% było mężczyzn; 43% miało BMI $\geq$ 30 kg/m^2 pc.; mediana początkowej wiremii RNA HCV wynosiła 6,01 $\log_{10}$ j.m./ml; 37% miało marskość wątroby; 30% miało genotyp 4a HCV, a 56% genotyp 4c lub 4d HCV; u 79% wykazano obecność alleli *IL28B* nie-CC (CT lub TT); 52% nie było wcześniej leczonych, a 48% było wcześniej leczonych.

W badaniu HPC3021 (PLUTO), pacjenci otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir + sofosbuwir (patrz tabela 11). U 40 włączonych do badania pacjentów mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 29 do 69 lat; 5% powyżej 65 lat); 73% było mężczyzn; 18% miało BMI $\geq$ 30 kg/m^2 pc.; mediana początkowej wiremii RNA HCV wynosiła 6,35 $\log_{10}$ j.m./ml; 18% miało marskość wątroby; 25% miało genotyp 4a HCV, a 73% genotyp 4d HCV; u 85% wykazano obecność alleli IL28B nie-CC (CT lub TT); 33% nie było wcześniej leczonych, a 68% było wcześniej leczonych.

Całkowity odsetek SVR12 u pacjentów bez marskości wątroby otrzymujących przez 8 tygodni symeprewir + sofosbuwir wyniósł 75% (15/20); wszyscy pacjenci bez SVR12 mieli nawrót wirusologiczny (25%; 5/20). Wszyscy pacjenci z marskością wątroby lub bez marskości otrzymujący przez 12 tygodni symeprewir + sofosbuwir osiągnęli SVR12 (tabela 16).

Tabela 16: Wyniki leczenia u pacjentów z zakażeniem genotypem 4 HCV otrzymujących przez 12 tygodni symeprewir + sofosbuwir (badania HPC2014 i HPC3021)

Wynik leczenia	Badanie HPC2014 N = 43 % (n/N)	Badanie HPC3021 N = 40 % (n/N)
SVR12	100% (43/43)	100% (40/40)
bez marskości z marskością	100% (20/20) 100% (23/23)	100% (33/33) 100% (7/7)

Symeprewir w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną

Skuteczność symeprewiru w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną oceniano u pacjentów z zakażeniem genotypem 1 lub 4 HCV, z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 lub bez takiego zakażenia, którzy nie byli wcześniej leczeni lub byli leczeni (terapią z zastosowaniem interferonu) (tabele 17 i 18).

Tabela 17: Badania przeprowadzone z zastosowaniem symeprewiru + peginterferon alfa + rybawiryna: populacja i podsumowanie projektów

Badanie[1]	Populacja	Liczba włączonych pacjentów	Podsumowanie projektu
C208 - C216 (QUEST-1 i QUEST-2; faza 3)	Genotyp 1, wcześniej nieleczeni pacjenci z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	785	12 tygodni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, następnie 12 lub 36 tygodni peg-IFN-alfa + RBV[3]; grupa kontrolna: 48 tygodni placebo + peg-IFN-alfa + RBV
HPC3007 (PROMISE; faza 3)	Genotyp 1, pacjenci z wcześniejszym nawrotem[2], z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	393	
C206 (ASPIRE; faza 2)	Genotyp 1, wcześniej leczeni[4] pacjenci z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	462	12, 24 lub 48 tygodni SMV w skojarzeniu z peg-IFN-alfa + RBV przez 48 tygodni; grupa kontrolna: 48 tygodni placebo + peg-IFN-alfa + RBV
C212 (faza 3)	Genotyp 1, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni[4] pacjenci, z jednoczesnym zakażeniem HCV/HIV-1 z wyrównaną czynnością wątroby w marskości lub bez marskości wątroby	106	pacjenci wcześniej nieleczeni lub z wcześniejszym nawrotem bez marskości wątroby: 12 tygodni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, następnie przez 12 lub 36 tygodni peg-IFN-alfa + RBV[3]; pacjenci bez wcześniejszej odpowiedzi (z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi) bez marskości wątroby i wszyscy wcześniej nieleczeni i wcześniej leczeni pacjenci z marskością wątroby: 12 tygodni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, następnie przez 36 tygodni peg-IFN-alfa + RBV

HPC3011 (RESTORE; faza 3)	Genotyp 4, wcześniej nieleczeni lub wcześniej leczeni[4] z wyrównaną czynnością wątroby lub bez marskości	107	pacjenci wcześniej nieleczeni lub z wcześniejszym nawrotem: 12 tygodni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, następnie przez 12 lub 36 tygodni peg-IFN-alfa + RBV[3]; pacjenci bez wcześniejszej odpowiedzi (z częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi): 12 tygodni SMV + peg-IFN-alfa + RBV, następnie przez 36 tygodni peg-IFN-alfa + RBV

peg-IFN-alfa = peginterferon alfa; RBV = rybawiryna (dawkowanie rybawiryny dwa razy na dobę zależne od masy ciała, zgodnie z ChPL rybawiryny); SMV = symeprewir.

1 Podwójnie zaślepione, randomizowane, z kontrolą placebo, z wyjątkiem badań C212 i HPC3011, które były otwartymi badaniami jednoramiennymi.

2 Pacjenci z nawrotami po wcześniejszej terapii z zastosowaniem interferonu.

3 Całkowity czas leczenia peg-IFN-alfa i RBV był zależny od odpowiedzi. Planowany całkowity czas leczenia HCV wynosił 24 tygodnie, jeśli były spełnione określone w protokole kryteria terapii zależnej od odpowiedzi: RNA HCV < 25 j.m./ml wykrywalne lub niewykrywalne w tygodniu 4 i niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 12. Aby u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią wirusologiczną w trakcie leczenia można było przerwać leczenie we właściwym czasie były stosowane zasady przerywania leczenia HCV.

4 W tym pacjenci z nawrotem, częściową odpowiedzią lub całkowitym brakiem odpowiedzi na wcześniejsze leczenie peginterferonem i rybawiryną.

Tabela 18: Badania z zastosowaniem symeprewiru + peginterferon alfa + rybawiryna: dane demograficzne i początkowa charakterystyka

	Zbiorczo C208 i C216 N = 785	**HPC3007 N = 393**	**C206 N = 462**	**C212[1] N = 106**	**HPC3011 N = 107**
Wiek (lata)					
mediana (zakres)	47 (18-73)	52 (20-71)	50 (20-69)	48 (27-67)	49 (27-69)
% powyżej 65 lat	2%	3%	3%	2%	5%
Płeć męska	56%	66%	67%	85%	79%
Rasa					
Biała	91%	94%	93%	82%	72%
Czarna/afroamerykanie	7%	3%	5%	14%	28%
Azjatycka	1%	2%	2%	1%	-
Pochodzenie latynoskie	17%	7%	-	6%	7%
BMI ≥ 30 kg/m^2	23%	26%	25%	12%	14%
Początkowe miana RNA HCV > 800 000 j.m./ml	78%	84%	86%	86%	60%
Włóknienie wątroby w skali METAVIR					
F0-2	74%	69%	63%	67%	57%
F3	16%	15%	19%	19%	14%
F4	10%	15%	18%	13%	29%
genotyp *IL28B*					
CC	29%	24%	18%	27%	8%
CT	56%	64%	65%	56%	58%
TT	15%	12%	18%	17%	35%
Genotyp/podtyp HCV i początkowa obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV					
genotyp 1a HCV	48%	42%	41%	82%	-
z Q80K	34%	31%	27%	34%	-
genotyp 1b HCV	51%	58%	58%	17%	-
genotyp 4a - 4d HCV	-	-	-	-	42% - 24%
Wcześniejsze leczenie					

wcześniej nieleczeni	100%	-	-	50%	33%
wcześniej leczeni [2]	-				
z nawrotem		100%	40%	14%	21%
z częściową odpowiedzią		-	35%	9%	9%
z całkowitym brakiem odpowiedzi		-	25%	26%	37%

[1] pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HCV/HIV-1.
[2] Wcześniej leczeni peginterferonem i rybawiryną.

Skuteczność w leczeniu wcześniej nieleczonych pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV
W badaniach C208 (QUEST-1) i C216 (QUEST-2), wcześniej nieleczeni pacjenci otrzymywali symeprewir (150 mg raz na dobę) + peginterferon alfa + rybawirynę przez 12 tygodni, a następnie przez kolejne 12 lub 36 tygodni peginterferon alfa + rybawirynę (patrz tabele 17 i 18). W badaniu C208 wszyscy pacjenci otrzymywali peginterferon alfa-2a; w badaniu C216 69% pacjentów otrzymywało peginterferon alfa-2a i 31% otrzymywało peginterferon alfa-2b.

Tabela 19 pokazuje odsetki odpowiedzi u wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV.

Tabela 19: Odsetki odpowiedzi u wcześniej nieleczonych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (zbiorcze dane z badań C208 i C216)

Wynik leczenia	**Symeprewir + peginterferon + rybawiryna N = 521 % (n/N)**	**Placebo + peginterferon + rybawiryna N = 264 % (n/N)**
Całkowity SVR12	80% (419/521)[1]	50% (132/264)
Wyniki dla pacjentów bez SVR12		
Niepowodzenie w trakcie leczenia	8% (42/521)	33% (87/264)
Nawrót wirusologiczny[2]	11% (51/470)	23% (39/172)
Odsetki SVR12 w wybranych podgrupach		
Stopień nasilenia włóknienia wątroby w skali METAVIR		
F0-2	84% (317/378)	55% (106/192)
F3-4	68% (89/130)	36% (26/72)
F4	60% (29/48)	34% (11/32)
Genotyp *IL28B*		
CC	95% (144/152)	80% (63/79)
CT	78% (228/292)	41% (61/147)
TT	61% (47/77)	21% (8/38)
Genotyp/podtyp HCV i obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV		
Genotyp 1a	75% (191/254)	47% (62/131)
z Q80K	58% (49/84)	52% (23/44)
bez Q80K	84% (138/165)	43% (36/83)
Genotyp 1b	85% (228/267)	53% (70/133)

[1] $p < 0,001$
[2] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne RNA HCV podczas EOT. W tym 4 pacjentów leczonych symeprewirem z nawrotem po SVR12.

88% (459/521) pacjentów leczonych symeprewirem mogło stosować terapię 24-tygodniową; u tych pacjentów SVR12 wyniosło 88%. 79% (404/509) leczonych symeprewirem pacjentów miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniosło 90%. Odsetek pacjentów leczonych symeprewirem z wykrywalnym RNA HCV < 25 j.m./ml w tygodniu 4. wyniósł 14% (70/509); 67% osiągnęło SVR12.

W zbiorczej analizie badań C208 i C216, 69% (58/84) leczonych symeprewirem pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K w punkcie początkowym mogło stosować terapię 24-tygodniową; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 78%. 65% (53/81) leczonych symeprewirem pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 79%.

Odsetki SVR12 były statystycznie znamiennie większe u pacjentów otrzymujących symeprewir z peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną (odpowiednio 88% i 78%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo z peginterferonem alfa-2a lub peginterferonem alfa-2b i rybawiryną (odpowiednio 62% i 42%) (badanie C216).

Skuteczność u wcześniej leczonych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV
W badaniu HPC3007 (PROMISE) pacjenci, którzy mieli nawrót po wcześniejszej terapii z zastosowaniem interferonu otrzymywali symeprewir (150 mg raz na dobę) + peginterferon alfa-2a + rybawirinę przez 12 tygodni, a przez następne 12 lub 36 tygodni peginterferon alfa-2a + rybawirynę (patrz tabele 17 i 18).

W badaniu C206 (ASPIRE) pacjenci, którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej terapii peg-IFN/RBV, otrzymywali symeprewir (100 mg lub 150 mg raz na dobę) przez 12, 24 lub 48 tygodni w skojarzeniu z peginterferonem alfa-2a + rybawiryną przez 48 tygodni (patrz tabele 17 i 18).

Tabela 20 pokazuje odsetki odpowiedzi u wcześniej leczonych pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV.
Tabela 21 pokazuje odsetki SVR w wybranych podgrupach badania HPC3007.

Tabela 20: Wyniki leczenia u wcześniej leczonych[1] pacjentów z zakażeniem genotypem 1 HCV (badania HPC3007 i C206)

Wynik leczenia	**Badanie HPC3007**		**Badanie C206**	
	symeprewir % (n/N)	**placebo % (n/N)**	**150 mg symeprewir 12 tygodni % (n/N)**	**placebo % (n/N)**
SVR[2]				
Wcześniejszy nawrót	79% (206/260)[3]	37% (49/133)	77% (20/26)	37% (10/27)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	-	-	65% (15/23)	9% (2/23)
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi	-	-	53% (9/17)	19% (3/16)
Wyniki dla pacjentów bez SVR				
Niepowodzenie w trakcie leczenia				
Wcześniejszy nawrót	3% (8/260)	27% (36/133)	8% (2/26)	22% (6/27)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	-	-	22% (5/23)	78% (18/23)
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi	-	-	35% (6/17)	75% (12/16)
Nawrót wirusologiczny[4]				
Wcześniejszy nawrót	19% (46/249)	48% (45/93)	13% (3/23)	47% (9/19)
Wcześniejsza częściowa odpowiedź	-	-	6% (1/17)	50% (2/4)
Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi	-	-	18% (2/11)	25% (1/4)

[1] Wcześniej leczeni peginterferonem i rybawiryną.
[2] SVR: SVR12 dla badania HPC3007, a SVR24 dla badania C206.
[3] p < 0,001.
[4] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne RNA HCV podczas EOT i co najmniej jedna ocena RNA HCV podczas okresu obserwacji. Badanie HPC3007: obejmuje 5 pacjentów leczonych symeprewirem, którzy mieli nawrót po SVR12.

Tabela 21: Odsetki SVR12 w wybranych podgrupach (badanie HPC3007)

Podgrupa	**symeprewir + peginterferon + rybawiryna % (n/N)**	**placebo + peginterferon + rybawiryna % (n/N)**
Stopień nasilenia włóknienia w skali METAVIR		
F0-2	82% (137/167)	41% (40/98)
F3-4	73% (61/83)	24% (8/34)
F4	74% (29/39)	26% (5/19)
Genotyp *IL28B*		
CC	89% (55/62)	53% (18/34)
CT	78% (131/167)	34% (28/83)
TT	65% (20/31)	19% (3/16)
Genotyp/podtyp HCV i obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV		
Genotyp 1a	70% (78/111)	28% (15/54)
z Q80K	47% (14/30)	30% (6/20)
bez Q80K	79% (62/79)	26% (9/34)
Genotyp 1b	86% (128/149)	43% (34/79)

W badaniu HPC3007 93% (241/260) pacjentów leczonych symeprewirem mogło stosować terapię 24-tygodniową; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 83%. 77% (200/259) leczonych symeprewirem pacjentów miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 87%. Odsetek leczonych symeprewirem pacjentów z wykrywalnym RNA HCV < 25 j.m./ml w tygodniu 4. wyniósł 18% (47/259); 60% osiągnęło SVR12.

W badaniu HPC3007, 80% (24/30) pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K leczonych symeprewirem mogło stosować terapię 24-tygodniową; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 58%. 45% (13/29) pacjentów z zakażeniem genotypem 1a HCV z polimorfizmem Q80K leczonych symeprewirem miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4.; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 77%.

Skuteczność u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV-1
W badaniu C212, pacjenci z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 wcześniej nieleczeni lub z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia HCV peg-IFN/RBV otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir (150 mg raz na dobę) + peginterferon alfa-2a + rybawirynę, a przez następne 12 lub 36 tygodni peginterferon alfa-2a + rybawirynę (patrz tabele 17 i 18). 88% (n = 93) pacjentów było leczonych przeciw HIV najczęściej z zastosowaniem 2 NRTI + raltegrawir. Mediana początkowej liczby komórek CD4+ u pacjentów stosujących wysoce aktywną terapię przeciwretrowirusową (ang. *highly active antiretroviral therapy*, HAART) wyniosła 561 x 10^6 komórek/ml (zakres: 275-1 407 x 10^6 komórek/ml).

Tabela 22 pokazuje odsetki odpowiedzi u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 oraz genotypem 1 HCV.

Tabela 22: Wyniki leczenia pacjentów z jednoczesnym zakażeniem genotypem 1 HCV i HIV 1 (badanie C212)

Wynik leczenia	Pacjenci wcześniej nieleczeni N = 53 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym nawrotem N = 15 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszą częściową odpowiedzią N = 10 % (n/N)	Pacjenci z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi N = 28 % (n/N)
SVR12	79% (42/53)[1]	87% (13/15)	70% (7/10)	57% (16/28)[1]
Wyniki u pacjentów bez SVR12				
Niepowodzenie wirusologiczne w trakcie leczenia	9% (5/53)	0% (0/15)	20% (2/10)	39% (11/28)
Nawrót wirusologiczny[2]	10% (5/48)	13% (2/15)	0% (0/7)	12% (2/17)
Odsetki SVR12 w wybranych podgrupach				
Stopień nasilenia włóknienia w skali METAVIR				
F0-2	78% (7/9)	89% (24/27)	78% (7/9)	50% (1/2)	57% (4/7)
F3-4	100% (2/2)	50% (2/4)	100% (2/2)	67% (2/3)	60% (6/10)
F4	100% (1/1)	100% (2/2)	100% (1/1)	100% (1/1)	60% (3/5)
Genotyp *IL28B*				
CC	100% (15/15)	100% (7/7)	100% (1/1)	80% (4/5)
CT	70% (19/27)	100% (6/6)	71% (5/7)	53% (10/19)
TT	80% (8/10)	0% (0/2)	50% (1/2)	50% (2/4)
Genotyp/podtyp HCV i obecność polimorfizmu Q80K w genotypie 1a HCV				
Genotyp 1a	77% (33/43)	83% (10/12)	67% (6/9)	54% (13/24)
z Q80K	86% (12/14)	33% (1/3)	100% (1/1)	50% (6/12)
bez Q80K	72% (21/29)	100% (9/9)	63% (5/8)	58% (7/12)
Genotyp 1b	90% (9/10)	100% (3/3)	100% (1/1)	75% (3/4)

[1] p < 0,001 w porównaniu do wcześniejszej grupy kontrolnej stosującej peginterferon alfa i rybawirynę.

[2] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne RNA HCV podczas EOT oraz co najmniej jedna ocena RNA HCV podczas okresu obserwacji. Obejmuje jednego pacjenta z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi, u którego wystąpił nawrót po SVR12, u którego rozważano powtórne zakażenie HCV (na podstawie analiz filogenetycznych).

89% (54/61) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych i z wcześniejszym nawrotem bez marskości wątroby mogło stosować terapię 24 tygodniową; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 87%. Odpowiednio 71% (37/52), 93% (14/15), 80% (8/10) i 36% (10/28) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. U tych pacjentów SVR12 wyniosły odpowiednio 89%, 93%, 75% i 90%.

Dwóch pacjentów miało niepowodzenie wirusologiczne leczenia HIV definiowane jako potwierdzona wiremia HIV-1 RNA ≥ 200 kopii/ml po wcześniejszym wyniku < 50 kopii/ml; te niepowodzenia wystąpiły w 36. i 48. tygodniu po zakończeniu leczenia symeprewirem.

Skuteczność u pacjentów z zakażeniem genotypem 4 HCV
W badaniu HPC3011 (RESTORE), pacjenci wcześniej nieleczeni lub z niepowodzeniem wcześniejszej terapii peg-IFN/RBV otrzymywali przez 12 tygodni symeprewir (150 mg raz na dobę) + peginterferon alfa-2a + rybawirynę, a przez następne 12 lub 36 tygodni peginterferon alfa-2a i rybawirynę (patrz tabele 17 i 18).

W Tabeli 23 przedstawiono odsetki odpowiedzi u pacjentów z zakażeniem genotypem 4 HCV.

Tabela 23: Wyniki leczenia u pacjentów z zakażeniem genotypem 4 HCV (badanie HPC3011)

Wynik leczenia	Wcześniej nieleczeni N = 35 % (n/N)	Wcześniejszy nawrót N = 22 % (n/N)	Wcześniejsza częściowa odpowiedź N = 10 % (n/N)	Wcześniejszy całkowity brak odpowiedzi N = 40 % (n/N)
SVR12	83% (29/35)	86% (19/22)	60% (6/10)	40% (16/40)
Wynik u pacjentów bez SVR12				
Niepowodzenie w trakcie leczenia	9% (3/35)	9% (2/22)	20% (2/10)	45% (18/40)
Nawrót wirusologiczny[1]	9% (3/35)	5% (1/22)	20% (2/10)	15% (6/40)
Odsetki SVR12 w wybranych podgrupach				
Stopień nasilenia włóknienia w skali METAVIR				
F0-2	85% (22/26)	91% (10/11)	100% (5/5)	47% (8/17)
F3-4	78% (7/9)	82% (9/11)	20% (1/5)	35% (7/20)
F4	50% (1/2)	78% (7/9)	20% (1/5)	36% (5/14)
Genotyp *IL28B*				
CC	100% (7/7)	100% (1/1)	-	-
CT	82% (14/17)	82% (14/17)	60% (3/5)	41% (9/22)
TT	80% (8/10)	100% (4/4)	60% (3/5)	39% (7/18)

[1] Odsetek nawrotów wirusologicznych liczono u pacjentów, u których wspólną cechą było niewykrywalne (lub niepotwierdzone wykrywalne) RNA HCV podczas EOT.

89% (51/57) otrzymujących symeprewir, wcześniej nieleczonych pacjentów oraz pacjentów z wcześniejszym nawrotem mogło stosować terapię przez 24 tygodnie; u tych pacjentów SVR12 wyniósł 94%. Odpowiednio 80% (28/35), 90% (18/20), 40% (4/10) i 49% (19/39) leczonych symeprewirem pacjentów wcześniej nieleczonych, z wcześniejszym nawrotem, z wcześniejszą częściową odpowiedzią i z wcześniejszym całkowitym brakiem odpowiedzi miało niewykrywalne RNA HCV w tygodniu 4. U tych pacjentów SVR12 wyniosły odpowiednio 96%, 94%, 100% i 68%.

Przełom wirusologiczny wystąpił odpowiednio u 24% (11/45), 20% (5/25) i 11% (4/36) pacjentów z genotypem 4a, 4d i 4/inny. Znaczenie kliniczne różnic w częstości przełomów wirusologicznych jest nieznane.

Badanie kliniczne oceniające wpływ na odstęp QT
Wpływ symeprewiru w dawkach 150 mg raz na dobę i 350 mg raz na dobę przez 7 dni na odstęp QT badano w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, z kontrolą placebo i pozytywną kontrolą (moksyfloksacyna 400 mg raz na dobę), 4-krotnym krzyżowym badaniu u 60 zdrowych osób.
Nie stwierdzono istotnych zmian odstępu QTc zarówno w zalecanej dawce 150 mg raz na dobę lub dawce większej od terapeutycznej 350 mg raz na dobę.

Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań symeprewiru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wieku od 3 lat do mniej niż 18 lat w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne symeprewiru oceniano u zdrowych dorosłych osób oraz u dorosłych pacjentów z zakażeniem HCV. Ekspozycja na symeprewir w osoczu (AUC) u pacjentów z zakażeniem HCV była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób. C_{max} i AUC symeprewiru w osoczu były podobne podczas jednoczesnego podawania symeprewiru z peginterferonem alfa i rybawiryną w porównaniu z podawaniem samego symeprewiru.

Wchłanianie
Całkowita średnia biodostępność symeprewiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki 150 mg symeprewiru razem z pokarmem wynosi 62%. Stężenie maksymalne w osoczu (C_{max}) jest zwykle osiągane w ciągu 4 do 6 godzin od podania dawki.

Badania *in vitro* na ludzkich komórkach Caco-2 wykazały, że symeprewir jest substratem P-gp.

Wpływ pokarmu na wchłanianie
W porównaniu do podawania bez pokarmu, podawanie symeprewiru z pokarmem zdrowym osobom zwiększało AUC o 61% po bogatym w tłuszcze, wysokokalorycznym (928 kcal) oraz o 69% po normalno- kalorycznym (533 kcal) śniadaniu, oraz opóźniało wchłanianie o odpowiednio 1 godzinę lub 1,5 godziny.

Symeprewir musi być przyjmowany z jedzeniem (patrz punkt 4.2). Rodzaj pokarmu nie ma wpływu na ekspozycję na symeprewir.

Dystrybucja
Symeprewir wiąże się z białkami osocza w znacznym stopniu (> 99,9%), głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z kwaśną glikoproteiną alfa-1. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się znacząco u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm
Symeprewir jest metabolizowany w wątrobie. Badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich mikrosomów wątrobowych wykazały, że symeprewir ulega głównie metabolizmowi oksydacyjnemu w układzie cytochromów CYP3A4. Nie można wykluczyć udziału CYP2C8 i CYP2C19. Umiarkowane i silne inhibitory CYP3A4 znacząco zwiększają ekspozycję na symeprewir w osoczu, a umiarkowane i silne induktory CYP3A4 znacząco zmniejszają ekspozycję na symeprewir w osoczu. Symeprewir nie indukuje aktywności CYP1A2 lub CYP3A4 w warunkach *in vitro*. Symeprewir nie jest istotnym klinicznie inhibitorem aktywności enzymu katepsyny A.

Badania *in vitro* wykazały, że symeprewir jest substratem białek transportujących leki: glikoproteiny P (P-gp), MRP2, OATP1B1/3 i OATP2B1. Symeprewir hamuje transportery wychwytu OATP1B1/3 i NTCP oraz białka biorące udział w mechanizmie aktywnego usuwania leku z komórki: P-gp/MDR1, MRP2, BCRP i BSEP. OATP1B1/3 i MRP2 uczestniczą w transporcie bilirubiny do i z hepatocytów. Symeprewir nie hamuje aktywności OCT2 w warunkach *in vitro.*

Po pojedynczym podaniu doustnym 200 mg ^{14}C-symeprewiru zdrowym osobom, większość promieniotwórczości w osoczu (do 98%) przypisano niezmienionemu lekowi, a niewielka część promieniotwórczości w osoczu była związana z jego metabolitami (żadnym z głównych metabolitów). Metabolity wykryte w kale powstały w wyniku oksydacji w części makrocyklicznej lub w części aromatycznej lub w obu oraz w wyniku O-demetylacji, a następnie oksydacji.

Eliminacja
Eliminacja symeprewiru przebiega na drodze wydzielania z żółcią. Klirens nerkowy odgrywa nieistotną rolę w jego wydalaniu. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg ^{14}C-symeprewiru zdrowym osobom, około 91% całkowitej promieniotwórczości wykryto w kale. Mniej niż 1% podanej dawki wykryto w moczu. Niezmieniony symeprewir w kale stanowił około 31% podanej dawki.

Końcowy okres półtrwania eliminacji symeprewiru wynosił od 10 do 13 godzin u zdrowych osób i 41 godzin u pacjentów z zakażeniem HCV, którzy otrzymywali 200 mg symeprewiru.

Liniowość lub nieliniowość
C_{max} w osoczu i pole pod krzywą stężenia w osoczu w czasie (AUC) zwiększało się bardziej niż proporcjonalnie do dawki po wielokrotnym podaniu dawek od 75 mg do 200 mg raz na dobę, z kumulacją występującą po podaniu wielokrotnym. Stan stacjonarny był osiągany po 7 dniach dawkowania raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania symeprewiru u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. Wiek (18-73 lat) nie miał znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej (n = 21, wiek powyżej 65 lat) u zakażonych HCV pacjentów leczonych symeprewirem. Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalanie nerkowe symeprewiru jest nieistotne. Dlatego nie oczekuje się, by zaburzenia czynności nerek miały istotny klinicznie wpływ na ekspozycję na symeprewir.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością nerek (sklasyfikowanymi wg reguły *Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]* eGFR; eGFR ≥ 80 ml/min), średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było 1,62 razy większe (90% przedział ufności: 0,73-3,6) u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR poniżej 30 ml/min). Ponieważ ekspozycja może się zwiększyć u pacjentów z zakażeniem HCV z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, dlatego zaleca się ostrożność podczas zalecania symeprewiru tym pacjentom (patrz punkt 4.2).

Ponieważ symeprewir wiąże się w znacznym stopniu z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, by mógłby być usunięty za pomocą dializy.

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie ich stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Symeprewir jest głównie metabolizowany w wątrobie.
Ekspozycja na symeprewir w osoczu u zakażonych HCV pacjentów była około 2 do 3 razy większa niż u zdrowych osób.

W porównaniu ze zdrowymi osobami z prawidłową czynnością wątroby, średnie AUC w stanie stacjonarnym symeprewiru było 2,4 razy większe u niezakażonych HCV osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) i 5,2 razy większe u niezakażonych HCV osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh).

Nie jest konieczne dostosowanie dawki symeprewiru u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności symeprewiru u zakażonych HCV pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B lub C wg skali Child-Pugh). Nie zaleca się stosowania produktu OLYSIO u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (B lub C wg skali Child-Pugh) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Należy zapoznać się z odpowiednimi Charakterystykami Produktów Leczniczych stosowanych w skojarzeniu z symeprewirem odnośnie ich stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Płeć

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od płci. Płeć nie miała istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę symeprewiru na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Masa ciała

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od masy ciała lub indeksu masy ciała.
Te właściwości nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej pacjentów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

Rasa
Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej ekspozycja na symeprewir była porównywalna u pacjentów rasy białej oraz czarnej/afroamerykanów z zakażeniem HCV leczonych symeprewirem w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną.

W badaniu fazy 3 przeprowadzonym w Chinach i Korei Południowej średnia ekspozycja na symeprewir w osoczu u pacjentów rasy azjatyckiej z zakażeniem HCV była 2,1 razy większa niż u pacjentów rasy nieazjatyckiej z zakażeniem HCV w zbiorczej populacji badań globalnych fazy 3.

Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od rasy.

Pacjenci jednocześnie zakażeni HIV-1
Parametry farmakokinetyczne symeprewiru były porównywalne u pacjentów z genotypem 1 HCV z jednoczesnym zakażeniem HIV-1 lub bez jednoczesnego zakażenia HIV-1.

Dzieci i młodzież
Nie badano farmakokinetyki symeprewiru u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U gryzoni symeprewir działał toksycznie na wątrobę, trzustkę i przewód pokarmowy. Dawkowanie u zwierząt skutkowało podobną (psy) lub mniejszą (szczury) ekspozycją jak stwierdzana u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę. U psów, podawanie symeprewiru było związane z odwracalną wieloogniskową martwicą komórek wątroby ze zwiększeniem aktywności AlAT, AspAT, fosfatazy alkalicznej i (lub) stężenia bilirubiny. Ten wpływ stwierdzano po większych ekspozycjach ogólnoustrojowych (11 razy) niż występujące u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę.

Symeprewir *in vitro* działał lekko drażniąco na oczy. *In vitro*, symeprewir indukował odpowiedź fototoksyczną na fibroblasty BALB/c 3T3 po ekspozycji na UVA, przy nieobecności lub obecności dodatkowych białek. Symeprewir nie podrażniał skóry u królików i jest mało prawdopodobne, by wywoływał uwrażliwienie skóry.

W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono działań niepożądanych symeprewiru na czynności życiowe (serce, układ oddechowy czy ośrodkowy układ nerwowy).

Rakotwórczość i mutageneza
Symeprewir nie wykazywał właściwości genotoksycznych w zestawie testów *in vitro* i *in vivo*.
Nie badano działania rakotwórczego symeprewiru.

Toksyczny wpływ na rozrodczość
Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały istotnego wpływu na płodność, rozwój zarodka i płodu oraz rozwój przed- i po urodzeniu żadnej z badanych dawek (odpowiadających ogólnoustrojowej ekspozycji u szczurów podobnej lub mniejszej niż stwierdzanej u ludzi w zalecanej dawce 150 mg raz na dobę). U myszy stwierdzono dodatkowe żebra i opóźnione kostnienie po ekspozycji 4 razy większej niż ekspozycja stwierdzana u ludzi stosujących zalecaną dawkę 150 mg raz na dobę.

U ciężarnych szczurów, stężenia symeprewiru w łożysku, wątrobie płodu i w płodzie były mniejsze w porównaniu do stwierdzanych we krwi. Podczas podawania karmiącym samicom szczurów, symeprewir był wykrywany w osoczu osesków z powodu wydzielania symeprewiru do mleka.

Ocena ryzyka dla środowiska (ang. Environmental Risk Assessment, ERA)
Symeprewir jest sklasyfikowany jako PBT (trwała, kumulująca się i toksyczna) substancja (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Kroskarmeloza sodowa
Laktoza jednowodna

Otoczka kapsułki
Żelatyna
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz czarny
Szelak (E904)
Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezroczyste blistry z chlorku poliwinylu/polietylenu/chlorku poliwinylidenu (PVC/PE/PVDC) i aluminium zawierające 7 kapsułek.

Opakowania zawierające 7 lub 28 kapsułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Ten produkt leczniczy może stanowić zagrożenie dla środowiska (patrz punkt 5.3).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/924/001 (7 kapsułek)
EU/1/14/924/002 (28 kapsułek)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 maja 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04100 Latina
Włochy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach publikowanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
W celu oceny nawrotów raka wątrobowokomórkowego w związku ze stosowaniem produktu OLYSIO, podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przeprowadzenia, na podstawie zatwierdzonego protokołu, prospektywnego badania bezpieczeństwa stosowania i przedstawienia jego wyników, podając dane uzyskane w kohorcie ściśle określonej grupy pacjentów. Raport końcowy ma być złożony nie później niż w:	II kwartale 2021 roku

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde
symeprewir

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

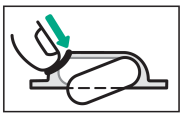
Zawiera laktozę jednowodną.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7 kapsułek twardych
28 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.



Należy nacisnąć bok wytłoczenia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usuwanie: Należy zapoznać się z treścią ulotki.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/924/001 (7 kapsułek)
EU/1/14/924/002 (28 kapsułek)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

olysio 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OLYSIO 150 mg kapsułki
symeprewir

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Janssen-Cilag International NV

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

pn.
wt.
śr.
czw.
pt.
sob.
ndz.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

OLYSIO 150 mg kapsułki twarde
symeprewir

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek OLYSIO i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLYSIO
3. Jak stosować lek OLYSIO
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek OLYSIO
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek OLYSIO i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek OLYSIO
- Lek OLYSIO zawiera substancję czynną ‘symeprewir ’. Działa ona na wirusa, który wywołuje wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW C).
- Lek OLYSIO nie może być stosowany sam. OLYSIO musi zawsze być stosowany jako część leczenia razem z innymi lekami do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Dlatego ważne jest, by pacjent przeczytał także ulotki dołączone do opakowań tych pozostałych leków przed rozpoczęciem przyjmowania leku OLYSIO. W razie jakichkolwiek dodatkowych wątpliwości dotyczących któregokolwiek z leków należy zapytać lekarza lub farmaceutę.

W jakim celu stosuje się lek OLYSIO
Lek OLYSIO stosuje się z innymi lekami w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C u dorosłych.

Jak działa lek OLYSIO
Lek OLYSIO pomaga zwalczać zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (WZW C) poprzez hamowanie rozmnażania się wirusa HCV. Gdy jest stosowany razem z innymi lekami do leczenia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, lek OLYSIO pomaga w całkowitym usunięciu wirusa HCV z organizmu pacjenta.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku OLYSIO

Kiedy nie stosować leku OLYSIO: jeśli pacjent ma uczulenie na symeprewir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Nie należy przyjmować leku OLYSIO, jeśli powyższa sytuacja dotyczy pacjenta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do

lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem przyjmowania leku OLYSIO należy omówić z lekarzem lub farmaceutą wszelkie dolegliwości, które występują u pacjenta, a szczególnie jeśli:
- pacjent ma wirusowe zapalenie wątroby typu C, które nie jest „genotypu 1" lub „genotypu 4"
- pacjent kiedykolwiek przyjmował jakiekolwiek leki przeciw WZW C
- pacjent ma jakąkolwiek inną chorobę wątroby oprócz WZW C
- występuje aktualnie lub wcześniej występowało zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B, ponieważ lekarz może uważać za wskazane dokładniejsze monitorowanie stanu zdrowia pacjenta
- pacjent miał lub ma planowane przeszczepienie narządu.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Jeśli podczas skojarzonej terapii lekiem OLYSIO wystąpią u pacjenta następujące objawy, należy powiedzieć o tym lekarzowi, gdyż mogą one być oznaką pogorszenia czynności wątroby:
- zauważalne zażółcenie skóry lub oczu
- mocz ciemniejszy niż zwykle
- zauważalne powiększenie brzucha.

Są one szczególnie istotne, gdy jednocześnie występuje którykolwiek z poniższych objawów:
- nudności, wymioty lub utrata apetytu
- dezorientacja.

Skojarzona terapia lekiem OLYSIO z sofosbuwirem może spowodować spowolnienie rytmu serca (pulsu) i inne objawy, gdy pacjent jednocześnie przyjmuje amiodaron, lek stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca.
Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:
- pacjent aktualnie przyjmuje lub przyjmował w ostatnich kilku miesiącach lek amiodaron (lekarz może rozważyć zastosowanie innych leków, jeśli pacjent przyjmował ten lek)
- pacjent przyjmuje inne leki w celu leczenia zaburzeń rytmu serca lub wysokiego ciśnienia tętniczego krwi.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje lek OLYSIO z sofosbuwirem i jakiekolwiek inne leki nasercowe i w czasie leczenia wystąpią objawy, takie jak:
- duszność,
- zawroty głowy,
- kołatanie serca,
- omdlenie.

<u>Nadwrażliwość na światło słoneczne</u>
Podczas przyjmowania leku OLYSIO pacjent może być bardziej wrażliwy na światło słoneczne (patrz punkt 4 Działania niepożądane).
Podczas stosowania leku OLYSIO, należy stosować odpowiednie zabezpieczenie przed słońcem (np. kapelusz, okulary i krem z filtrem). W szczególności należy unikać intensywnej lub długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne (w tym solariów).
W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości na światło podczas leczenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

<u>Wysypka</u>
Podczas przyjmowania leku OLYSIO u pacjenta może wystąpić wysypka. Wysypka może być ciężka. W razie wystąpienia wysypki podczas leczenia należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

<u>Badania krwi</u>
Lekarz zaleci badania krwi przed rozpoczęciem i regularnie w czasie trwania leczenia.
Badania krwi będą wykonywane, by lekarz mógł kontrolować:
- czy leczenie jest skuteczne
- czynność wątroby.

Dzieci i młodzież
Leku OLYSIO nie wolno stosować u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) ze względu na brak badań w tej grupie wiekowej.

OLYSIO a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. OLYSIO może wpływać na inne leki lub inne leki mogą wpływać na OLYSIO.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniżej wymienionych leków:
- digoksyna, dyzopiramid, flekainid, meksyletyna, propafenon lub chinidyna (przyjmowane doustnie) lub amiodaron w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- klarytromycyna, erytromycyna (doustnie lub we wstrzyknięciach) lub telitromycyna w leczeniu zakażeń bakteryjnych
- warfaryna i inne podobne leki zwane antagonistami witaminy K, stosowane w celu zmniejszenia krzepliwości krwi. Lekarz może zwiększyć częstość wykonywania badań krwi, aby sprawdzić jej krzepliwość.
- karbamazepina, oksykarbazepina, fenobarbital lub fenytoina w zapobieganiu napadom drgawkowym
- astemizol lub terfenadyna w leczeniu alergii
- itrakonazol, flukonazol, ketokonazol, pozakonazol lub worykonazol (przyjmowane doustnie lub we wstrzyknięciach) w leczeniu zakażeń grzybiczych
- ryfabutyna, ryfampicyna lub ryfapentyna w leczeniu zakażeń gruźliczych
- amlodypina, beprydyl, diltiazem, felodypina, nikardypina, nifedypina, nizoldypina lub werapamil (przyjmowane doustnie) w leczeniu nadciśnienia tętniczego
- deksametazon (podawany we wstrzyknięciach lub doustnie) w leczeniu astmy lub stanów zapalnych i chorób autoimmunologicznych
- cyzapryd w leczeniu zaburzeń czynności żołądka
- ziele ostropestu plamistego (lek ziołowy) stosowane w chorobach wątroby
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*, lek ziołowy) stosowane w stanach lękowych lub depresji
- ledypaswir w leczeniu zakażenia WZW C
- kobicystat, lek zwiększający stężenia niektórych leków stosowanych w leczeniu zakażenia HIV
- atazanawir, darunawir, delawirdyna, efawirenz, etrawiryna, fosamprenawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir, newirapina, rytonawir, sakwinawir lub typranawir w leczeniu zakażeń HIV
- atorwastatyna, lowastatyna, pitawastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna lub symwastatyna - leki zmniejszające stężenie cholesterolu
- cyklosporyna, syrolimus lub takrolimus stosowane w celu hamowania układu odpornościowego lub zapobiegania odrzuceniu narządu po przeszczepieniu
- syldenafil lub tadalafil w leczeniu nadciśnienia płucnego
- midazolam lub triazolam (podawany doustnie) stosowany w celu ułatwienia zasypiania lub zmniejszenie lęku.

Jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta (lub pacjent ma wątpliwości), należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty przed zażyciem leku OLYSIO.

Ponadto należy powiedzieć lekarzowi o jakichkolwiek lekach stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub nadciśnienia tętniczego.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
Ciąża
Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
Kobiety w ciąży nie powinny przyjmować leku OLYSIO, chyba że lekarz zaleci inaczej.

Jeśli lek OLYSIO jest stosowany razem z rybawiryną, należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania rybawiryny by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących ciąży. Rybawiryna może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

- Pacjentka **nie może być w ciąży podczas leczenia oraz przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia**.
- Partnerka pacjenta **nie może być w ciąży podczas leczenia pacjenta oraz przez kilka miesięcy po zakończeniu jego leczenia.**

W razie zajścia w ciążę w tym czasie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Antykoncepcja
Kobiety muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas stosowania leku OLYSIO.
Gdy lek OLYSIO jest stosowany z rybawiryną należy przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania rybawiryny, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących antykoncepcji. Pacjenci, pacjentki i ich partnerzy muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia.

Karmienie piersią
Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna porozmawiać z lekarzem przed rozpoczęciem stosowania leku OLYSIO. Jest to ważne, gdyż nie wiadomo, czy symeprewir przenika do mleka ludzkiego.
Lekarz poradzi pacjentce, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku OLYSIO podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Skojarzone leczenie lekiem OLYSIO z innymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, jeśli pacjent czuje, że może zemdleć lub ma zaburzenia widzenia. Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Lek OLYSIO zawiera laktozę
Lek OLYSIO zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek OLYSIO

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
Lek OLYSIO musi być przyjmowany jako część leczenia razem z innymi lekami stosowanymi w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C. Lek OLYSIO stosuje się przez 12 lub 24 tygodnie, lecz może być konieczne dłuższe przyjmowanie innych leków, zgodnie z zaleceniami lekarza. Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań tych leków, by dowiedzieć się o zaleceniach dotyczących dawkowania i właściwego stosowania.

Jak stosować
- Zalecana dawka leku OLYSIO to jedna kapsułka (150 miligramów) raz na dobę.
- Dni tygodnia wydrukowano na pasku blistra – by ułatwić pamiętanie o zażyciu kapsułki.
- Należy starać się przyjmować lek OLYSIO o tej samej porze każdego dnia.
- Zawsze należy przyjmować lek OLYSIO z jedzeniem. Rodzaj jedzenia nie jest ważny.
- Lek należy przyjmować doustnie.
- Należy połykać kapsułkę w całości.

Jak wyjąć kapsułkę
Nacisnąć **bok** wytłoczenia z jednej strony, by wypchnąć kapsułkę przez folię, jak pokazano na rysunku.

Nie naciskać na środek wytłoczenia. Może to spowodować uszkodzenie lub pęknięcie kapsułki.

W razie pęknięcia osłonki lub otwarcia kapsułki można utracić część leku i należy wtedy zażyć nową kapsułkę. Jeśli osłonka kapsułki jest tylko wgnieciona lub zgięta i nadal zamknięta – taką kapsułkę można zażyć.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku OLYSIO
Jeśli pacjent zażyje większą niż zalecana dawkę leku OLYSIO, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie zastosowania leku OLYSIO
- Jeśli pozostało więcej niż 12 godzin do następnej dawki, należy niezwłocznie przyjąć pominiętą dawkę z jedzeniem. Następnie kontynuować stosowanie leku OLYSIO według dotychczasowego schematu.
- Jeśli pozostało mniej niż 12 godzin do następnej dawki, należy pominąć zapomnianą dawkę. Następnie przyjąć kolejną dawkę leku OLYSIO według dotychczasowego schematu.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Nie należy przerywać przyjmowania leku OLYSIO
Nie należy przerywać przyjmowania leku OLYSIO, chyba że tak zaleci lekarz. Jeśli pacjent przerwie przyjmowanie leku, lek może nie działać właściwie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, OLYSIO może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas stosowania leku **OLYSIO w skojarzeniu z sofosbuwirem** mogą wystąpić następujące działania niepożądane:
Często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób:
- świąd skóry
- wysypka skórna*
- zaparcia
- nadwrażliwość na światło słoneczne
- zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (bilirubina jest barwnikiem wytwarzanym przez wątrobę).

* Wysypka skórna może wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób (bardzo często), gdy lek OLYSIO jest stosowany w skojarzeniu z sofosbuwirem przez 24 tygodnie.

Podczas stosowania leku **OLYSIO w skojarzeniu z peginterferonem alfa i rybawiryną** mogą wystąpić następujące działania niepożądane:
Bardzo często: mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób:
- nudności
- świąd skóry
- wysypka skórna
- duszność.

Często: mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób:
- zwiększone stężenie bilirubiny we krwi (barwnik wytwarzany przez wątrobę)*
- nadwrażliwość na światło słoneczne
- zaparcie.

* Zwiększone stężenie bilirubiny we krwi stwierdzano u więcej niż 1 na 10 osób (bardzo często) w badaniu klinicznym u pacjentów rasy azjatyckiej z Chin i Korei Południowej.

Należy przeczytać ulotki dołączone do opakowań innych leków stosowanych w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C, by dowiedzieć się o działaniach niepożądanych dotyczących tych leków.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek OLYSIO

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Ten lek może stanowić zagrożenie dla środowiska. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek OLYSIO
- Substancją czynną leku jest symeprewir. Każda kapsułka zawiera symeprewir sodu, co odpowiada 150 mg symeprewiru.
- Pozostałe składniki to: sodu laurylosiarczan, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna bezwodna, kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, żelatyna, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i szelak (E904).

Jak wygląda lek OLYSIO i co zawiera opakowanie
Kapsułki twarde są barwy białej z wydrukowanym czarnym napisem 'TMC435 150'.
Lek OLYSIO jest dostarczany w blistrach po 7 kapsułek. Na pasku blistra wydrukowano dni tygodnia.
Lek OLYSIO jest dostępny w opakowaniach zawierających 7 kapsułek (1 blister) lub 28 kapsułek (4 blistry).
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny
Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia

Wytwórca
Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, Borgo San Michele, 04100 Latina, Włochy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Sverige
Tlf: +46 8 407 64 30

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge
Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Sverige
Tlf: +46 8 407 64 30

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Svíþjóð
Sími: +46 8 407 64 30

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel: +46 8 407 64 30

Sverige
Medivir AB
Blasieholmsgatan 2
SE-111 48 Stockholm
Tel: +46 8 407 64 30

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {miesiąc RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu/.